

UNIVERSIDADE DA CORUÑA  
Departamento de Medicina



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

MANIFESTACIONES UNGUEALES EN  
LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA

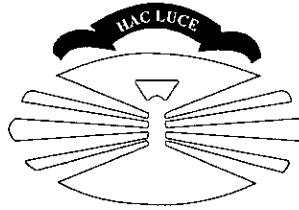
TESIS DOCTORAL

Jesús M.<sup>a</sup> García Silva

A CORUÑA, 2001

**UNIVERSIDADE DA CORUÑA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**UNIVERSIDADE DA CORUÑA**

**MANIFESTACIONES UNGUEALES  
EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS  
DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

Memoria para optar al grado de doctor  
presentada por:

**Jesús M<sup>a</sup> García Silva**

A Coruña, noviembre 2001

JOSE DOMINGO PEDREIRA ANDRADE, Catedrático de Escuela Universitaria  
del Área de Medicina de la Universidad de La Coruña

**CERTIFICA QUE:**

Es el tutor del proyecto para presentar como tesis doctoral " Manifestaciones ungueales en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana", del doctorando D. Jesús M. García Silva, realizado en el Departamento de Medicina del Instituto de Ciencias de la Salud.

En todo momento D. Jesús M García Silva me presentó y siguió mis indicaciones en relación con el proyecto mencionado.

Por todo ello, considero que reúne las características necesarias y la calidad suficiente para que pueda ser presentado como tesis doctoral, destacando en el mismo la amplitud de la casuística, recogida en la Unidad de VIH y en el Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario "Juan Canalejo" de La Coruña, el rigor científico y el estudio estadístico y una actualizada y extensa revisión bibliográfica.

Lo que hago constar para los efectos oportunos en La Coruña, a día 14 de noviembre de 2001



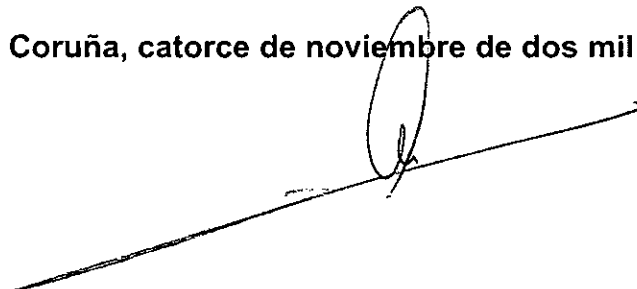
Fdo. José D. Pedreira Andrade  
Catedrático de E. Universitaria

**D. Eduardo Fonseca Capdevila, Doctor en Medicina y Cirugía y  
Jefe del Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario Juan  
Canalejo de La Coruña,**

**CERTIFICA:**

**Que ha examinado la memoria titulada “MANIFESTACIONES  
UNGUEALES EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA”, realizada bajo su dirección por D.  
Jesús García Silva y que a su juicio reúne los requisitos de  
originalidad y rigor metodológico para ser presentada en la  
Universidad de La Coruña, con objeto de aspirar al grado de Doctor.**

**La Coruña, catorce de noviembre de dos mil uno**





*A Carmen y Guille*  
*A mi familia*

## Agradecimientos

Al Dr. Eduardo Fonseca Capdevila, por sus consejos y dirección en la realización de la tesis, sin cuya idea original y estímulo constante no hubiera podido llevar a cabo. Por sus enseñanzas en dermatología, y por su disponibilidad.

Al Profesor José Domingo Pedreira Andrade, tutor de la tesis, por poner a nuestra disposición el material clínico y la infraestructura de la Unidad VIH del Hospital Juan Canalejo y por las facilidades que en todo momento nos dispensó.

Al Dr. Manuel Almagro Sánchez, amigo y compañero de trinchera en la recogida de datos y en el quehacer diario, por su ayuda y orientación continuas, tanto en éste como en otros cometidos, por sus enseñanzas y su apoyo incondicional.

Al Profesor Pablo de Unamuno Pérez, por su asesoramiento en la realización e interpretación de las preparaciones para examen microscópico directo e histopatológico, sus sugerencias y orientaciones en diversos aspectos del estudio, por sus enseñanzas y, sobre todo, por su amistad.

Al Dr. Jesús del Pozo Losada, por su colaboración entusiasta, tanto en ésta como en otras empresas. A todo el personal, facultativo y no facultativo, del Servicio de Dermatología del Hospital Juan Canalejo.

A la Profesora María Ángeles Castro Iglesias, por sus enseñanzas y por su ayuda y orientación en la elaboración de la tesis. A los Dres. Javier Juega Puig y María Soledad López Calvo, por su cooperación en la remisión de los pacientes y en la asistencia a los mismos y por su constante asesoramiento sobre la infección por el VIH.

A Josefina Baliñas Bueno y Reyes Torrán Louro, enfermeras del Hospital de Día de la Unidad de VIH, por su excelente disposición y colaboración y su extraordinaria calidad humana y profesional.

Al Profesor Salvador Pita Fernández y a Sonia Pértega Díaz, del Servicio de Epidemiología Clínica y Bioestadística del Hospital Juan Canalejo, por sus enseñanzas y ayuda en la realización del análisis estadístico.

A la Dra. María Teresa Durán Valle, del Servicio de Microbiología del Hospital Juan Canalejo, por su ayuda y asesoramiento en los estudios micológicos y por la realización de los cultivos, así como por la revisión crítica del texto en los apartados de onicomicosis y paroniquias. A la Dra. Francisca Molina Poch, por la realización de los estudios bacteriológicos.

A la Dra. M<sup>a</sup> Teresa Yebra-Pimentel Vilar y al personal del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juan Canalejo, por su colaboración en el estudio histopatológico y la realización de las microfotografías.

A Óscar Fernández Méndez, de Nino Centro de Impresión Digital de A Coruña, por su asistencia en el proceso de maquetación y edición de la tesis.

A María del Carmen Calvo Sánchez, por su ayuda en la traducción de la bibliografía en lengua alemana, tanto en éste como en otros trabajos.

A los pacientes estudiados, que en su gran mayoría mostraron un talante amable y colaborador, nos permitieron tomarles muestras y fotografías, y en ocasiones tuvieron que sufrir largas esperas, desplazamientos e inconvenientes.

A todas las personas que, de alguna manera, han contribuido a la realización de este proyecto.

## RELACION ALFABÉTICA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

<b>ACTH</b>	hormona adrenocorticotropa
<b>ADN</b>	ácido desoxirribonucleico
<b>Ag</b>	antígeno
<b>ARN</b>	ácido ribonucleico
<b>AZT</b>	acidotimidina o cidovudina
<b>B</b>	coeficiente de regresión
<b>°C</b>	grados centígrados
<b>C.</b>	<i>Candida</i>
<b>CD4</b>	linfocitos dependientes del timo que se marcan con el anticuerpo monoclonal CD4 (linfocitos T CD4 +)
<b>CD8</b>	linfocitos dependientes del timo que se marcan con el anticuerpo monoclonal CD8 (linfocitos T CD8 +)
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Atlanta, EE.UU.)
<b>CIN</b>	carcinoma <i>in situ</i> de cuello uterino ( <i>cervical intraepithelial neoplasia</i> )
<b>CMV</b>	citomegalovirus
<b>CO</b>	candidosis oral
<b>CRABP 1</b>	proteína citoplásmica fijadora de ácido retinoico tipo 1 ( <i>cytoplasmic retinoic acid-binding protein type 1</i> )
<b>d</b>	día
<b>ddc</b>	zalcitabina
<b>ddI</b>	didanosina
<b>dl</b>	decilitros
<b>dt</b>	desviación típica
<b>d4T</b>	estavudina
<b>ed.</b>	editor
<b>eds.</b>	editores
<b>EE</b>	error estándar
<b>EE.UU.</b>	Estados Unidos
<b>et al</b>	y otros ( <i>et alii</i> = y otros)
<b>ETS</b>	enfermedades de transmisión sexual
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>fl</b>	fentolitros o micrómetros cúbicos
<b>gr</b>	gramos
<b>HAART</b>	<i>highly active antiretroviral therapy</i> . Véase TARGA
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>HBsAg</b>	antígeno de superficie del VHB
<b>H&amp;E</b>	hematoxilina y eosina
<b>IC 95 %</b>	intervalo de confianza con seguridad del 95%
<b>IFD</b>	inmunofluorescencia directa
<b>Ig</b>	inmunoglobulina
<b>INF</b>	interferón
<b>ITIN</b>	inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
<b>ITINT</b>	inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos
<b>ITINN</b>	inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos
<b>IP</b>	inhibidores de la proteasa
<b>KONCPA</b>	método de procesar recortes ungueales para examen microscópico (acrónimo de <i>KOH, Nail, Clipping</i> y <i>PAS</i> )
<b>LVO</b>	leucoplasia vellosa oral

<b>M</b>	mujeres
<b>M.</b>	<i>Microsporum</i>
<b>m</b>	media aritmética
<b>mg</b>	miligramos
<b>min-max</b>	rango, valores mínimo y máximo de un parámetro en una muestra
<b>ml</b>	mililitros o centímetros cúbicos
<b>ML-AZT</b>	melanoniquia inducida por AZT
<b>MSH</b>	hormona estimulante de los melanocitos
<b>n</b>	número de elementos o tamaño de una muestra
<b>NET</b>	necrólisis epidérmica tóxica
<b>NPC</b>	neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
<b>OBS</b>	onicomicosis blanca superficial
<b>ODT</b>	onicomicosis distrófica total
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	<i>odds ratio</i> . Razón de las ventajas o cociente de posibilidades
<b>OSDL</b>	onicomicosis subungueal distal o lateral
<b>OSP</b>	onicomicosis subungueal proximal
<b>P</b>	probabilidad de cometer un error de tipo 1 (significación estadística)
<b>P.</b>	<i>Pityrosporum</i>
<b>PAS</b>	ácido peryódico de Schiff ( <i>periodic acid-Schiff</i> )
<b>PD</b>	paroniquia por dermatófitos
<b>RAR</b>	receptores nucleares del ácido retinoico ( <i>retinoic acid receptors</i> )
<b>S</b>	sensibilidad
<b>S.</b>	<i>Staphylococcus</i>
<b>SK</b>	sarcoma de Kaposi
<b>T.</b>	<i>Trichophyton</i>
<b>SK-sida</b>	sarcoma de Kaposi epidémico o asociado al sida
<b>TARGA</b>	terapia antirretrovírica de gran actividad. Véase el glosario
<b>3TC</b>	lamivudina
<b>TMP-SMZ</b>	trimetoprim-sulfametoxazol o cotrimoxazol
<b>TP</b>	tinta Parker
<b>UDVP</b>	usuario o usuarios de drogas por vía parenteral o uso de drogas por vía parenteral.
<b>V</b>	varones
<b>VCM</b>	volumen corpuscular medio
<b>VEB</b>	virus de Epstein-Barr
<b>VHB</b>	virus de la hepatitis B
<b>VHC</b>	virus de la hepatitis C
<b>VHS</b>	virus del herpes simple
<b>VHS-1</b>	virus herpes simple tipo 1
<b>VHS-2</b>	virus herpes simple tipo 2
<b>VIH</b>	virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VIH-1</b>	virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
<b>VPH</b>	virus del papiloma humano
<b>VPH-6/11</b>	virus del papiloma humano tipo 6 u 11 o ambos.
<b>VPH-16</b>	virus del papiloma humano tipo 16
<b>VPM</b>	volumen plaquetario medio
<b>VPN</b>	valor diagnóstico de un resultado negativo (valor predictivo negativo)
<b>VPP</b>	valor diagnóstico de un resultado positivo (valor predictivo positivo)
<b>VVZ</b>	virus varicela zóster



## GLOSARIO DE TÉRMINOS DE SIGNIFICADO VARIABLE O DUDOSO

Algunos términos son empleados con diferente sentido por distintos autores. Por ello, presentamos un glosario en el que se define el significado que se les ha dado en el presente trabajo.

**Leuconiquia.** Color blanco de la lámina ungueal. Existe considerable discordancia en la terminología de las leuconiquias. Unos autores llaman leuconiquia verdadera exclusivamente a la que es debida a alteraciones de la matriz, pseudoleuconiquia a la debida a pigmentación de causa exógena (principalmente hongos, "leuconiquia tricofítica") y leuconiquia aparente a la que se produce por efecto óptico por alteraciones de los tejidos subyacentes (engrosamiento, palidez por anemia, etc.) o por interferencia de aire en la onicólisis. Otros llaman pseudoleuconiquia a esta última y consideran leuconiquia verdadera a la debida a afectación primaria de la lámina, aunque sea de origen exógeno. En el presente trabajo hablaremos de "leuconiquia verdadera" (incluye exógena y de causa matricial), "leuconiquia verdadera de probable origen matricial", "leuconiquia aparente" y "leuconiquia aparente excluyendo la secundaria a onicólisis" y evitaremos el término "pseudoleuconiquia".

**Melanoniquia.** Pigmentación oscura de la uña, que puede ser por melanina (melanoniquia) o no.

**Mohos.** Frecuentemente se emplea este término para referirse a los hongos filamentosos no dermatófitos. Puesto que los dermatófitos también son mohos, hablaremos de "mohos no dermatófitos".

**Onicomicosis.** Algunos autores restringen este término a la infección de la uña por mohos no dermatófitos. Llamamos onicomicosis a la infección ungueal por cualquier tipo de hongos y tiña ungueal o *tinea unguium* a la producida por dermatófitos.

**Onicorrexis.** Fisuración o rotura longitudinal no traumática de la lámina (algunos autores no la diferencian de la estriación longitudinal, que a menudo precede o se asocia a onicorrexis).

**Oniquia.** Inflamación de la uña, infecciosa o no. Véase paroniquia.

**Onixis.** Inflamación de la uña.

**Paquioniquia.** Aplicamos esta denominación a cualquier engrosamiento de la uña, independientemente de que sea congénito o adquirido y de que haya o no hiperqueratosis subungueal.

**Paroniquia.** Diversos autores distinguen entre paroniquia (infección del tejido peri-ungueal o perioniquio) y perionixis (inflamación). Emplearemos indistintamente ambos términos, con el significado de inflamación (infecciosa o no). Análogamente con los términos oniquia y onixis.

**Perionixis.** Inflamación del perioniquio. Véase paroniquia.

**Sida.** Los criterios de definición de caso de sida de los CDC (pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3) difieren de los establecidos por la OMS para Europa (sólo la categoría C). Usamos los criterios de los CDC. Siempre empleamos el término sida refiriéndonos sólo a los que cumplen dichos criterios y hablamos de infección por el VIH para referirnos a todos los pacientes. Aunque la palabra tiene un origen acrónimo (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), en la actualidad es un sustantivo, por lo que, siguiendo las indicaciones de la Real Academia Española, lo escribimos con letras minúsculas.

**TARGA.** Inicialmente (1996) se definió como una terapia de combinación con 3 o más antirretrovíricos incluyendo al menos un IP. Actualmente se utiliza también este término con un sentido más amplio, aplicándolo a regímenes que no incluyen IP (como la asociación de dos ITIN con un ITINN), pero con actividad antirretrovírica similar. En el presente trabajo empleamos esta acepción ampliada.

**Uñas mitad y mitad.** Hablaremos de “leuconiquia aparente tipo uñas mitad y mitad” con un criterio exclusivamente morfológico (mitad proximal con leuconiquia aparente y distal marrón o rojiza).

**Uñas de Terry.** Hablaremos de “leuconiquia aparente tipo uñas de Terry” con un significado exclusivamente morfológico (banda distal estrecha de color normal o rojizo y leuconiquia aparente proximal), sin considerar las posibles causas o enfermedades asociadas.

# Índice

<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>1. Frecuencia global y significación de las onicopatías asociadas a la infección por el VIH</b>	5
<b>2. Onicopatías asociadas a la infección por el VIH:</b>	
<b>1. Infecciosas y parasitarias</b>	6
<b>1.1. Onicomycosis</b>	6
1.1.1. Epidemiología	6
1.1.1.1. Prevalencia	6
1.1.1.2. Relación con el clima	7
1.1.1.3. Edad, sexo y factores de riesgo	7
1.1.1.4. Relación con el estado inmunitario	7
1.1.2. Etiología	7
1.1.2.1. Hongos causales	7
1.1.2.2. Peculiaridades etiológicas	8
1.1.3. Clínica	9
1.1.3.1. Formas clínicas	9
1.1.3.2. Otras peculiaridades clínicas	9
1.1.4. Tratamiento	10
<b>1.2. Infecciones víricas</b>	11
1.2.1. Panadizo herpético	11
1.2.2. Verrugas peri y subungueales	12
1.2.3. Otras	13
<b>1.3. Infecciones bacterianas</b>	13
1.3.1. Paroniquias agudas	13
1.3.2. Sífilis	14
<b>1.4. Infecciones por protozoos</b>	14
<b>1.5. Parasitosis: Escabiosis</b>	15
<b>2. Neoplasias</b>	15
2.1. Sarcoma de Kaposi	15
2.2. Carcinoma epidermoide	16
2.3. Otras	16
<b>3. Onicopatía psoriásica</b>	16
3.1. Epidemiología	16
3.2. Clínica	16
3.3. Tratamiento	17
<b>4. Melanoniquia</b>	18
4.1. Melanoniquia inducida por cidovudina	18
4.1.1. Historia	18
4.1.2. Epidemiología	18
4.1.3. Patogenia	19
4.1.4. Clínica	19
4.1.5. Pronóstico	20
4.1.6. Histopatología	20

4.2. Melanoniquia no relacionada con cidovudina.....	21
4.2.1. Epidemiología.....	21
4.2.2. Clínica.....	21
4.2.3. Etiopatogenia.....	22
4.2.4. Histopatología.....	23
<b>5. Xantoniquia .....</b>	<b>24</b>
<b>6. Leuconiquia .....</b>	<b>26</b>
<b>7. Eritema periungueal / síndrome de los dedos rojos .....</b>	<b>26</b>
7.1. Historia .....	26
7.2. Epidemiología .....	26
7.3. Clínica .....	27
7.4. Histopatología .....	28
7.5. Capilaroscopia.....	28
7.6. Etiopatogenia.....	28
<b>8. Necrosis inducida por quimioterapia del sarcoma de Kaposi.....</b>	<b>30</b>
8.1. Epidemiología .....	30
8.2. Patogenia .....	31
8.3. Tratamiento .....	32
<b>9. Acropaquias .....</b>	<b>32</b>
<b>10. Paroniquia inducida por fármacos antirretrovíricos.</b>	
<b>Efecto similar al de los retinoides .....</b>	<b>33</b>
10.1. Historia .....	33
10.2. Epidemiología .....	34
10.3. Patogenia .....	34
10.4. Clínica .....	35
10.5. Histopatología .....	35
10.6. Tratamiento .....	36
<b>11. Miscelánea .....</b>	<b>36</b>
 <b>OBJETIVOS.....</b>	 <b>39</b>
 <b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	 <b>43</b>
<b>1. Selección de pacientes. Criterios de inclusión y exclusión en el estudio .....</b>	<b>45</b>
<b>2. Periodo de estudio .....</b>	<b>45</b>
<b>3. Protocolo general.....</b>	<b>46</b>
<b>4. Protocolos específicos .....</b>	<b>49</b>
<b>4.1. Pacientes con sospecha clínica de onicomycosis .....</b>	<b>49</b>
4.1.1. Metodica.....	49
4.1.1.1. Recogida de las muestras .....	49
4.1.1.2. Procesamiento para estudio histopatológico.....	50
4.1.1.3. Examen directo.....	50
4.1.1.4. Procesamiento para cultivo .....	51



4.1.2. Recogida sistemática de datos y criterios de evaluación clínica y terapéutica .....	51
4.1.2.1. Datos de identificación .....	51
4.1.2.2. Onicomicosis confirmada. Definición .....	51
4.1.2.3. Datos clínicos .....	51
4.1.2.4. Datos micológicos .....	51
4.1.2.5. Seguimiento y cumplimiento .....	52
4.1.2.6. Tratamiento .....	52
4.1.2.7. Otros datos .....	52
4.2. Verrugas periungueales .....	53
4.3. Onicopatía psoriásica .....	53
4.4. Melanoniquia .....	55
4.5. Xantoniquia .....	56
4.6. Leuconiquias .....	57
4.7. Eritema periungueal .....	57
4.8. Acropaquias .....	57
4.9. Paroniquia .....	58
4.9.1. Recogida de las muestras .....	58
4.9.2. Estudio micológico .....	58
4.9.3. Estudio bacteriológico .....	58
4.10. Efecto retinoide .....	58
5. Análisis estadístico .....	60
<b>RESULTADOS</b> .....	61
1. Características generales de la muestra .....	63
1.1. Sexo .....	63
1.2. Edad .....	63
1.3. Edad de diagnóstico .....	64
1.4. Tiempo de evolución de la enfermedad por el VIH/ Tiempo transcurrido desde el diagnóstico .....	64
1.5. Factores de riesgo .....	65
1.6. Categoría de los CDC y caso de sida .....	66
1.7. Linfocitos T CD4+, cociente CD4/CD8 y carga vírica .....	66
1.8. Otros datos analíticos y clínicos .....	67
2. Frecuencia de alteraciones cutaneomucosas .....	71
3. Onicopatías .....	74
3.1. Estudio comparativo entre los pacientes con onicopatías y el resto. ....	74
4. Onicomicosis .....	77
4.1. Frecuencia .....	77
4.2. Sexo .....	77
4.3. Edad .....	78
4.4. Factores de riesgo .....	78
4.5. Marcadores biológicos y pronósticos .....	79
4.6. Enfermedades asociadas y fármacos .....	79
4.7. Asociación con dermatofitosis cutáneas .....	80

4.8. Tiempo previo de evolución.....	82
4.9. Grado de afectación: intensidad y extensión.....	83
4.10. Técnicas de diagnóstico .....	85
4.10.1. Cultivos .....	85
4.10.2. Examen directo .....	87
4.10.3. Examen histológico de recortes ungueales.....	87
4.10.4. Comparación de las pruebas diagnósticas .....	88
4.11. Formas clínicas.....	89
4.11.1. Frecuencia .....	89
4.11.2. Etiología de las formas clínicas.....	89
4.12. Seguimiento y cumplimiento de los pacientes .....	91
4.13. Tratamiento y resultados .....	92
<b>5. Otras onicopatías infecciosas: verrugas periungueales .....</b>	<b>100</b>
5.1. Característica epidemiológicas.....	100
5.2. Características clínicas.....	100
<b>6. Onicopatía psoriásica .....</b>	<b>103</b>
6.1. Características epidemiológicas .....	103
6.1.1. Frecuencia .....	103
6.1.2. Sexo .....	103
6.1.3. Edad.....	103
6.1.4. Factores de riesgo.....	103
6.1.5. Marcadores biológicos y clasificación .....	103
6.1.6. Fármacos asociados.....	103
6.1.7. Enfermedades asociadas.....	104
6.2. Características clínicas.....	104
6.2.1. Dermatosis actuales asociadas .....	104
6.2.2. Características de la onicopatía.....	104
6.3. Tratamiento .....	105
<b>7. Melanoniquia .....</b>	<b>109</b>
7.1. Frecuencia .....	109
7.2. Relación con las variables epidemiológicas, parámetros inmunitarios y enfermedades asociadas.....	109
7.3. Relación con fármacos .....	110
7.4. Relación con características fenotípicas indicativas del grado de melaninogénesis.....	112
7.5. Análisis multivariante .....	114
<b>7.A. Melanoniquia inducida por AZT .....</b>	<b>116</b>
7.A.1. Características epidemiológicas .....	116
7.A.1.1. Frecuencia .....	116
7.A.1.2. Sexo.....	116
7.A.1.3. Edad.....	116
7.A.1.4. Factores de riesgo.....	116
7.A.1.5. Fototipo .....	116
7.A.1.6. Fármacos y enfermedades asociadas.....	117
7.A.1.7. Marcadores biológicos y clasificación .....	117
7.A.1.8. Análisis multivariante .....	120
7.A.2. Características clínicas .....	121
7.A.2.1. Uñas afectadas.....	121

7.A.2.2. Patrón de pigmentación y alteraciones asociadas .....	121
7.A.2.3. Tiempo de evolución previo.....	121
7.A.2.4. Evolución posterior en pacientes en que se suspendió el AZT .....	121
7.A.2.5. Datos analíticos indicativos de mielodepresión. Estudio comparativo.....	124
<b>7.B. Melanoniqúia no inducida por AZT .....</b>	<b>125</b>
7.B.1. Características epidemiológicas .....	125
7.B.1.1. Frecuencia .....	125
7.B.1.2. Sexo y edad.....	125
7.B.1.3. Factores de riesgo.....	125
7.B.1.4. Raza y fototipo .....	125
7.B.1.5. Regresión logística .....	126
7.B.1.6. Fármacos y enfermedades asociadas .....	127
7.B.1.7. Marcadores biológicos y clasificación .....	129
7.B.2. Características clínicas .....	131
7.B.2.1. Uñas afectadas.....	131
7.B.2.2. Patrón de pigmentación y alteraciones asociadas.....	131
7.B.2.3. Evolución previa.....	131
7.B.2.4. Evolución posterior .....	131
<b>8. Xantoniqúia .....</b>	<b>135</b>
8.1. Xantoniqúia no filiada .....	137
8.1.1. Características epidemiológicas .....	137
8.1.1.1. Frecuencia .....	137
8.1.1.2. Sexo.....	137
8.1.1.3. Edad.....	138
8.1.1.4. Factores de riesgo.....	138
8.1.1.5. Marcadores biológicos y clasificación.....	138
8.1.1.6. Enfermedades asociadas .....	138
8.1.2. Características clínicas .....	141
8.1.2.1. Uñas afectadas.....	141
8.1.2.2. Morfología .....	141
8.1.2.3. Seguimiento.....	142
<b>9. Leuconiqúia verdadera .....</b>	<b>146</b>
9.1. Características clínicas .....	146
<b>10. Leuconiqúia aparente .....</b>	<b>147</b>
10.1. Características epidemiológicas .....	147
10.2. Características clínicas .....	148
<b>11. Eritema periungueal.....</b>	<b>150</b>
<b>12. Acropaquias .....</b>	<b>152</b>
12.1. Características epidemiológicas .....	152
12.2. Características clínicas .....	152
<b>13. Paroniqúia .....</b>	<b>155</b>
13.1. Efecto similar a retinoides. Paroniqúia por indinavir .....	156
13.1.1. Efecto retinoide.....	156
13.1.1.1. Características epidemiológicas.....	156

13.1.1.2. Características clínicas.....	157
<b>13.1.2. Paroniquia por indinavir .....</b>	<b>158</b>
13.1.2.1. Características epidemiológicas.....	159
13.1.2.2. Características clínicas.....	159
<b>14. Onicopatías mecánicas y traumáticas .....</b>	<b>161</b>
<b>15. Miscelánea .....</b>	<b>163</b>

## DISCUSIÓN .....165

<b>1. Onicomycosis .....</b>	<b>168</b>
1.1. Epidemiología.....	168
1.1.1. Prevalencia .....	168
1.1.2. Edad.....	170
1.1.3. Sexo .....	171
1.1.4. Factores de riesgo.....	171
1.1.5. Marcadores biológicos y pronósticos.....	172
1.2. Etiología.....	174
1.3. Clínica .....	175
1.3.1. Formas clínicas.....	175
1.3.2. Gravedad de la onicomycosis: intensidad y extensión.....	176
1.3.3. Expresividad clínica .....	177
1.3.4. Asociación con <i>tinea pedis</i> .....	177
1.3.5. Repercusión psíquica. Cumplimiento de los pacientes .....	178
1.4. Comparación de las pruebas diagnósticas.....	178
1.5. Tratamiento .....	180
<b>2. Otras onicopatías infecciosas y parasitarias.....</b>	<b>181</b>
2.1. Panadizo herpético .....	181
2.2. Verrugas peri o subungueales .....	181
2.3. Escabiosis.....	181
<b>3. Onicopatía psoriásica.....</b>	<b>182</b>
3.1. Epidemiología .....	182
3.1.1. Prevalencia .....	182
3.1.2. Otros datos del estudio epidemiológico .....	182
3.1.2.1. Marcadores inmunitarios y virológicos.....	182
3.1.2.2. Serologías, enfermedades previas y asociadas .....	183
3.2. Clínica .....	183
3.3. Tratamiento .....	183
<b>4. Melanoniqia .....</b>	<b>184</b>
4.1. Prevalencia.....	184
4.2. Variables epidemiológicas asociadas .....	185
<b>4.A. Melanoniqia por AZT .....</b>	<b>185</b>
4.A.1. Epidemiología.....	185
4.A.1.1. Frecuencia.....	185
4.A.1.2. Relación con las variables epidemiológicas, marcadores biológicos, fármacos y enfermedades asociadas.....	186



4.A.2. Clínica.....	186
4.A.3. Relación con la mielodepresión .....	187
4.A.4. Etiopatogenia y fisiopatología.....	188
<b>4.B. Melanoniquia no relacionada con AZT.....</b>	<b>188</b>
4.B.1. Epidemiología.....	188
4.B.1.1. Frecuencia .....	188
4.B.1.2. Relación con las variables epidemiológicas, marcadores biológicos, fármacos y enfermedades asociadas.....	189
4.B.2. Clínica.....	189
4.B.3. Relación de la melanoniquia con la infección por el VIH.....	189
<b>5. Xantoniquia .....</b>	<b>192</b>
5.1. “Uñas amarillas” asociadas a la infección por el VIH. Relación de la infección por el VIH con el síndrome de las uñas amarillas. Xantoniquia no filiada. ....	192
<b>6. Leuconiquias .....</b>	<b>195</b>
<b>7. Eritema periungueal/ síndrome de los dedos rojos .....</b>	<b>196</b>
<b>8. Acropaquias .....</b>	<b>196</b>
<b>9. Paroniquia inducida por antirretrovíricos (indinavir). Efecto similar al de los     retinoides orales.....</b>	<b>197</b>
9.1. Epidemiología .....	197
9.2. Etiología.....	198
9.3. Clínica .....	199
9.4. Tratamiento .....	201
<b>RESUMEN .....</b>	<b>203</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>213</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>217</b>

# Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b>	Fármacos antirretrovíricos .....	4
<b>Tabla 2.</b>	Casos publicados de melanoniquia no relacionada con AZT en pacientes infectados por el VIH.....	23
<b>Tabla 3.</b>	Descripción de la muestra de pacientes con infección por el VIH, según sus variables epidemiológicas, marcadores biológicos y clasificación.....	68
<b>Tabla 4.</b>	Enfermedades extracutáneas asociadas, dermatosis previas al diagnóstico de la infección por VIH y dermatosis asociadas previas al inicio del estudio .....	69
<b>Tabla 5.</b>	Serologías relevantes .....	70
<b>Tabla 6.</b>	Fármacos que recibían los pacientes.....	70
<b>Tabla 7.</b>	Manifestaciones cutaneomucosas observadas en los pacientes durante el estudio.....	73
<b>Tabla 8.</b>	Onicopatías diagnosticadas.....	75
<b>Tabla 9.</b>	Comparación de diversas variables entre los pacientes con onicopatías y el resto.....	76
<b>Tabla 10.</b>	Modelo de regresión logística para la presencia de onicopatías, ajustando por las variables edad, sexo y CD4.....	76
<b>Tabla 11.</b>	Comparación de diversas variables entre los pacientes con onicomycosis confirmada y el resto .....	81
<b>Tabla 12.</b>	Regresión logística para la presencia de onicomycosis, ajustando por las variables edad, CD4, <i>tinea pedis</i> y sexo .....	82
<b>Tabla 13.</b>	Modelo de regresión logística para la ocurrencia de onicomycosis intensa (>1) en función de las variables CD4, edad y presencia de <i>tinea pedis</i> .....	84
<b>Tabla 14.</b>	Modelo de regresión logística para la ocurrencia de onicomycosis extensa ( $\geq 3$ uñas afectas), ajustando por las variables edad, CD4 y presencia de <i>tinea pedis</i> .....	85
<b>Tabla 15.</b>	Resultado global de los cultivos .....	86
<b>Tabla 16.</b>	Análisis comparativo de las pruebas para el diagnóstico de onicomycosis.....	88
<b>Tabla 17.</b>	Resultados de los cultivos en las diferentes formas clínicas de onicomycosis.....	90
<b>Tabla 18.</b>	Casos con verrugas periungueales.....	101
<b>Tabla 19.</b>	Características morfológicas de los casos de onicopatía psoriásica .....	105
<b>Tabla 20.</b>	Comparación de los pacientes con onicopatía psoriásica y el resto.....	106
<b>Tabla 21.</b>	Comparación de los pacientes con melanoniquia y el resto .....	111
<b>Tabla 22.</b>	Comparación de datos fenotípicos indicadores del grado de melanogénesis entre los pacientes con melanoniquia y el resto.....	114
<b>Tabla 23.</b>	Modelo de regresión logística para la presencia de melanoniquia, ajustando por las variables fototipo, recibir o no AZT, sexo y edad.....	115
<b>Tabla 24.</b>	Comparación de diversas variables entre los pacientes con melanoniquia inducida por AZT y el resto.....	118
<b>Tabla 25.</b>	Comparación de diversas variables entre los pacientes con melanoniquia inducida por AZT y los pacientes que recibieron AZT y no desarrollaron melanoniquia inducida por AZT.....	119
<b>Tabla 26.</b>	Modelo de regresión logística para la presencia de melanoniquia inducida por AZT ajustando por las variables fototipo, sexo y edad .....	120
<b>Tabla 27.</b>	Características clínicas de los casos de melanoniquia inducida por AZT .....	123
<b>Tabla 28.</b>	Frecuencia de melanoniquia por AZT en las diferentes uñas.....	124
<b>Tabla 29.</b>	Comparación de los datos del hemograma entre pacientes con melanoniquia inducida por AZT y pacientes que recibían AZT y no desarrollaron melanoniquia por AZT .....	124
<b>Tabla 30.</b>	Modelo de regresión logística para la presencia de melanoniquia no relacionada con AZT, ajustando por las variables fototipo, sexo y edad.....	126

<b>Tabla 31.</b>	Fármacos que recibían los pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT .....	128
<b>Tabla 32.</b>	Enfermedades sistémicas asociadas en los pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT .....	128
<b>Tabla 33.</b>	Comparación de diversas variables entre los pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT y los pacientes sin melanoniquia.....	130
<b>Tabla 34.</b>	Características clínicas de los casos de melanoniquia no relacionada con AZT .....	132
<b>Tabla 35.</b>	Causas de xantoniquia .....	136
<b>Tabla 36.</b>	Enfermedades asociadas en los pacientes con xantoniquia no filiada .....	139
<b>Tabla 37.</b>	Comparación de diversas variables entre los pacientes con xantoniquia no filiada y el resto .....	140
<b>Tabla 38.</b>	Características clínico-morfológicas de los casos de xantoniquia no filiada.....	142
<b>Tabla 39.</b>	Casos con leuconiquia verdadera aislada.....	147
<b>Tabla 40.</b>	Clínica de los casos con leuconiquia aparente no asociada a onicólisis .....	148
<b>Tabla 41.</b>	Características de los casos con eritema periungueal .....	150
<b>Tabla 42.</b>	Casos con acropaquias.....	153
<b>Tabla 43.</b>	Causas de paroniquia .....	155
<b>Tabla 44.</b>	Características de los casos con paroniquia por levaduras .....	155
<b>Tabla 45.</b>	Clínica de los casos con efecto retinoide.....	158
<b>Tabla 46.</b>	Características de los casos con paroniquia inducida por indinavir.....	161
<b>Tabla 47.</b>	Onicopatías mecánicas y traumáticas .....	163
<b>Tabla 48.</b>	Frecuencia de onicopatías en pacientes infectados por el VIH.....	168
<b>Tabla 49.</b>	Prevalencia de onicomycosis en diferentes series de pacientes infectados por el VIH.....	170
<b>Tabla 50.</b>	Estudios que asociaron onicomycosis con inmunodepresión o con enfermedad avanzada.....	174
<b>Tabla 51.</b>	Forma clínica predominante de onicomycosis en diferentes series de pacientes con infección por el VIH.....	176
<b>Tabla 52.</b>	Frecuencia de onicopatía psoriásica en pacientes con infección por el VIH.....	182
<b>Tabla 53.</b>	Prevalencia de melanoniquia en diferentes series de pacientes infectados por el VIH.....	184
<b>Tabla 54.</b>	Frecuencia de melanoniquia por AZT en pacientes que reciben AZT .....	186
<b>Tabla 55.</b>	Clínica del efecto retinoide inducido por indinavir .....	201

# Índice de gráficos

<b>Gráfico 1.</b>	Distribución por sexos .....	63
<b>Gráfico 2.</b>	Distribución por edades .....	64
<b>Gráfico 3.</b>	Factores de riesgo en varones .....	65
<b>Gráfico 4.</b>	Factores de riesgo en mujeres .....	66
<b>Gráfico 5.</b>	Distribución por categorías .....	66
<b>Gráfico 6.</b>	Prevalencia de manifestaciones cutaneomucosas .....	72
<b>Gráfico 7.</b>	Probabilidad de onicopatías según edad, ajustando por sexo y CD4 .....	77
<b>Gráfico 8.</b>	Distribución y frecuencia de onicomycosis por edades .....	78
<b>Gráfico 9.</b>	Frecuencia de onicomycosis por grupos de riesgo .....	79
<b>Gráfico 10.</b>	Probabilidad de onicomycosis según edad y tener o no <i>tinea pedis</i> , ajustando por sexo y CD4 .....	82
<b>Gráfico 11.</b>	Probabilidad de onicomycosis moderada o grave según CD4 y <i>tinea pedis</i> , ajustando por edad .....	84
<b>Gráfico 12.</b>	Probabilidad de $\geq 3$ uñas con onicomycosis según CD4 y <i>tinea pedis</i> , ajustando por edad .....	85
<b>Gráfico 13.</b>	Resultado de los cultivos en los casos de onicomycosis confirmada .....	87
<b>Gráfico 14.</b>	Comparación de pruebas diagnósticas de onicomycosis .....	89
<b>Gráfico 15.</b>	Formas clínicas de onicomycosis .....	90
<b>Gráfico 16.</b>	Etiología de las formas clínicas .....	91
<b>Gráfico 17.</b>	Resultados del tratamiento de onicomycosis .....	93
<b>Gráfico 18.</b>	Probabilidad de melanoniquia según el fototipo .....	113
<b>Gráfico 19.</b>	Probabilidad de melanoniquia según el fototipo y recibir o no AZT .....	115
<b>Gráfico 20.</b>	Probabilidad de melanoniquia según la edad y el fototipo .....	115
<b>Gráfico 21.</b>	Probabilidad de melanoniquia por AZT, según fototipo, edad y sexo .....	120
<b>Gráfico 22.</b>	Probabilidad de melanoniquia no relacionada con AZT según el fototipo .....	126
<b>Gráfico 23.</b>	Probabilidad de melanoniquia no relacionada con AZT, según edad, fototipo y sexo .....	127
<b>Gráfico 24.</b>	Causas de xantoniquia .....	136
<b>Gráfico 25.</b>	Causas de xantoniquia de las manos .....	137
<b>Gráfico 26.</b>	Causas de xantoniquia de los pies .....	137



# Índice de figuras

<b>Figura 1.</b>	Ficha general de recogida de datos.....	48
<b>Figura 2.</b>	Formulario empleado para el registro y procesamiento de los datos en los casos clínicamente sospechosos de onicomycosis.....	53
<b>Figura 3.</b>	Formulario para los casos con verrugas periungueales.....	54
<b>Figura 4.</b>	Formulario para los casos con onicopatía psoriásica.....	54
<b>Figura 5.</b>	Formulario para los casos con melanoniquia.....	55
<b>Figura 6.</b>	Formulario para los casos con xantoniquia.....	56
<b>Figura 7.</b>	Formulario para los casos con leuconiquia verdadera y con leuconiquia aparente.....	57
<b>Figura 8.</b>	Formulario para los casos con fenómenos similares a los efectos de los retinoides orales.....	59
<b>Figura 9.</b>	Examen directo con tinta Parker.....	94
<b>Figura 10.</b>	Examen directo con tinta Parker.....	94
<b>Figura 11.</b>	Imágenes histológicas de recortes de lámina ungueal (H&E). Límite superior liso e inferior arqueado.....	95
<b>Figura 12.</b>	Tinción con PAS en un caso de OSDL.....	96
<b>Figura 13.</b>	Tinción con PAS en un caso de OBS.....	96
<b>Figura 14.</b>	Tinción con PAS en un caso de ODT.....	96
<b>Figura 15.</b>	OSDL ( <i>T. rubrum</i> ).....	97
<b>Figura 16.</b>	OSDL ( <i>T. mentagrophytes</i> ) . Xantoniquia longitudinal.....	97
<b>Figura 17.</b>	ODT en mano. Pérdida de la lámina.....	97
<b>Figura 18.</b>	OSDL en evolución a ODT ( <i>T. rubrum</i> ).....	97
<b>Figura 19.</b>	(A) Niña de 3 años con OBS ( <i>T. rubrum</i> ). (B) Tras un mes con amorolfina tópica. (C) Al cabo de un año, evolución a ODT.....	98
<b>Figura 20.</b>	OBS ( <i>T. mentagrophytes</i> ).....	98
<b>Figura 21.</b>	OSP en 1º y 2º dedos. En el primer dedo se extendió por toda la lámina.....	99
<b>Figura 22.</b>	(A) OSDL y paroniquia exudativa y eritematodescamativa. (B) <i>Tinea pedis</i> interdigital en contigüidad. Se aisló <i>T. mentagrophytes</i> en la oniquia, en la paroniquia y en la tiña.....	99
<b>Figura 23.</b>	Verrugas periungueales.....	102
<b>Figura 24.</b>	Verrugas periungueales, en las manos.....	102
<b>Figura 25.</b>	Verrugas sobre tatuaje artístico.....	102
<b>Figura 26.</b>	Onicopatía psoriásica (caso 1, tabla 19). Piqueteado, líneas de Beau, onicolísis, ausencia de cutícula (A) y onicorrexis (B).....	107
<b>Figura 27.</b>	(A) Perionixis eritematosa y (B) eritematodescamativa. Traquioniquia, xantoniquia, hiperqueratosis. Además, melanoniquia inducida por AZT (caso 2, tabla 19).....	107
<b>Figura 28.</b>	(A), (B) y (C). Onicopatía psoriásica. Onicodistrofia intensa, hiperqueratosis subungueal, onicolísis, paroniquia, xantoniquia, leuconiquia verdadera. Queratodermia blenorragica. Caso 7 de la tabla 19.....	108
<b>Figura 29.</b>	Pigmentación mucosa (A) y melanoniquia (B) por AZT. Caso 12 de la tabla 27.....	133
<b>Figura 30.</b>	Melanoniquia por AZT en paciente con OSDL. Caso 7, tabla 27.....	133
<b>Figura 31.</b>	Melanoniquia no relacionada con AZT en un paciente negro. Caso 4, tablas 31,32 y 34.....	134
<b>Figura 32.</b>	Melanoniquia por hidroxiurea en un paciente que recibió AZT y no desarrolló ML-AZT. Caso 9, tablas 31,32 y 34.....	134
<b>Figura 33.</b>	Melanoniquia idiopática. Caso 10, tablas 31,32 y 34.....	134
<b>Figura 34.</b>	Xantoniquia del borde distal con proyecciones digitiformes longitudinales y leve hiperqueratosis subungueal (A). <i>Tinea pedis</i> interdigital asociada (B). Corresponde a una OSDL por <i>T. rubrum</i> .....	143
<b>Figura 35.</b>	Xantoniquia longitudinal: OSDL.....	143

<b>Figura 36.</b>	Xantoniquia por tabaco.....	144
<b>Figura 37.</b>	Xantoniquia psoriásica (caso 3, tabla 19).....	144
<b>Figura 38.</b>	Xantoniquia en uñas en pinza.....	144
<b>Figura 39.</b>	Xantoniquia longitudinal postraumática.....	144
<b>Figura 40.</b>	Xantoniquia no filiada. Traquioniquia asociada.....	145
<b>Figura 41.</b>	Xantoniquia no filiada.....	145
<b>Figura 42.</b>	Xantoniquia no filiada.....	145
<b>Figura 43.</b>	Xantoniquia no filiada.....	145
<b>Figura 44.</b>	Leuconiquia estriada.....	149
<b>Figura 45.</b>	Leuconiquia variegata.....	149
<b>Figura 46.</b>	Leuconiquia aparente tipo “mitad y mitad”. Caso 8, tabla 40.....	149
<b>Figura 47.</b>	Leuconiquia aparente tipo “uñas de Terry” en paciente anémico con linfoma e ictiosis adquirida. Caso 5, tabla 40.....	149
<b>Figura 48.</b>	Eritema periungueal intenso y persistente y leuconiquia aparente tipo “uñas de Terry” en paciente con hepatitis crónica activa por VHC. Caso 1, tabla 41..	151
<b>Figura 49.</b>	Acropaquias y leuconiquia aparente en paciente con fibrosis pulmonar. Caso 1, tabla 42.....	154
<b>Figura 50.</b>	Acropaquias y leuconiquia aparente en paciente con hepatitis crónica activa por VHC. Caso 2, tabla 42.....	154
<b>Figura 51.</b>	Efecto retinoide. Excoriaciones por rascamiento (A) y paroniquia exudativa y costrosa (B).....	162
<b>Figura 52.</b>	Efecto retinoide. Queilitis erosiva y descamativa (A) y paroniquia, tejido de granulación hipertrófico y enclavamiento ungueal (B).....	162
<b>Figura 53.</b>	Efecto retinoide. Paroniquia crónica por indinavir.....	162
<b>Figura 54.</b>	Efecto retinoide. Eccema asteatósico.....	162
<b>Figura 55.</b>	Hemorragia subungueal.....	164
<b>Figura 56.</b>	Uñas en pinza y onicomiosis.....	164
<b>Figura 57.</b>	Onicodistrofia por rascamiento.....	164
<b>Figura 58.</b>	Onicomadesis por NET debida a TMP-SMZ.....	164

# INTRODUCCIÓN



Las manifestaciones cutaneomucosas asociadas a la infección por el VIH tienen una gran importancia, que viene determinada por diversos factores<sup>1</sup>:

- Su elevada prevalencia, ya que prácticamente todos los pacientes desarrollan alteraciones cutaneomucosas en algún momento de su evolución<sup>1-4</sup>
- Con frecuencia son la forma de presentación clínica de la enfermedad y su reconocimiento semiológico puede llevar al diagnóstico de una infección por el VIH hasta entonces desconocida.
- Tienen valor pronóstico. Keetn et al<sup>5</sup> encontraron que la presencia de manifestaciones cutáneas en el momento de la seroconversión (exantema) es un indicador de evolución a sida más seguro que parámetros de laboratorio tales como los niveles de Ag p24 y linfocitos T CD4 +.
- Se correlacionan con el grado de inmunodeficiencia.
- Constituyen criterios para la clasificación de la enfermedad y para la definición de caso de sida.
- Además de su propia gravedad objetiva, cuando afectan zonas visibles, como la cara, adquieren el carácter de estigmas de una enfermedad socialmente “maldita”, limitando la vida de relación del enfermo y originando trastornos emocionales.

Por otra parte, las enfermedades cutáneas clásicas a menudo tienen características peculiares cuando se asocian a la infección por el VIH, con patrones anómalos de morfología y distribución, tendencia a una mayor extensión y gravedad y resistencia a los tratamientos habituales. En general, a mayor grado de inmunodeficiencia existe mayor probabilidad de que una enfermedad tenga una presentación o un curso atípicos<sup>2</sup>.

Por todo lo expuesto, las manifestaciones cutaneomucosas asociadas a la infección por el VIH han suscitado un gran interés desde el inicio de la pandemia y han sido objeto de una extensa investigación, que ha permitido para muchas de ellas definir sus características clínicas y epidemiológicas diferenciales, su significación pronóstica, su correlación con el estado inmunitario, su valor como criterios de clasificación de la enfermedad, etc. Desde la introducción en los países desarrollados, en 1996-1997, de la terapia antirretrovírica de gran actividad (“HAART” o TARGA<sup>6</sup>), su espectro clínico ha variado, con menor frecuencia de presentaciones atípicas<sup>4,7,8</sup> y con el desarrollo o reactivación aparentemente paradójicos de algunas enfermedades después de iniciar la

TARGA (dermatosis de la reconstitución inmunitaria)<sup>7-16</sup>. Además, la introducción de los nuevos antirretrovíricos ha conllevado la aparición de nuevas toxicodermias<sup>4,17</sup>. En la tabla 1 se relacionan los antirretrovíricos actualmente disponibles, a los que nos referiremos a lo largo del presente trabajo. Algunos de ellos no están comercializados en España, pero se emplean en programas de acceso expandido, ensayos clínicos y en uso compasivo.

**TABLA 1**  
**Fármacos antirretrovíricos**

- 
- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIN)
    - AZT o ZDV (cidovudina o acidotimidina)
    - ddI (didanosina)
    - ddC (zalcitabina)
    - d4T (estavudina)
    - 3TC (lamivudina)
    - Abacavir
  - Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (ITINT)
    - Adefovir
    - Tenofovir
  - Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)
    - Nevirapina
    - Delavirdina
    - Efavirenz
  - Inhibidores de la proteasa (IP)
    - Saquinavir
    - Indinavir
    - Ritonavir
    - Nelfinavir
    - Amprenavir
    - Lopinavir
- 

En contraste con lo antes referido a las manifestaciones cutaneomucosas en general, las alteraciones de las uñas han recibido una escasa atención y sus características epidemiológicas, su posible expresividad clínica diferencial, su valor pronóstico y su correlación con el estado inmunitario no están establecidos. Las escasas revisiones bibliográficas que hay sobre este tema<sup>18-22</sup> hacen referencia a casos clínicos aislados o a pequeñas series. Excluyendo el capítulo de las onicomycosis, que ha generado una literatura algo más numerosa, únicamente hemos encontrado tres estudios clínico-epidemiológicos sobre las alteraciones ungueales en pacientes infectados por el VIH<sup>23-25</sup>

y tan sólo uno de ellos<sup>25</sup>, publicado con posterioridad a la iniciación del presente proyecto doctoral, es un estudio comparativo.

## **I. Frecuencia global y significación de las onicopatías en la infección por el VIH.**

La frecuencia de alteraciones ungueales en los pacientes infectados por el VIH, en 4 estudios en los que se evaluó, fue 32,5%<sup>23</sup>, 32,7%<sup>24</sup>, 9,8%<sup>26</sup> y 67,7%<sup>25</sup> respectivamente.

En el estudio comparativo de Cribier et al<sup>25</sup> la frecuencia de alteraciones ungueales en el grupo de control, constituido por personal sanitario con serología negativa para el VIH, fue del 34%. Aunque la diferencia fue significativa con respecto al 67,7% que encontraron en los seropositivos, no se puede concluir que la infección por el VIH sea por sí misma la causa de las onicopatías, ya que múltiples enfermedades sistémicas y cutáneas pueden producir alteraciones ungueales y en ese estudio se compararon sujetos “sanos” (el grupo de control) con sujetos que, además de la infección por el VIH, padecían numerosas enfermedades y recibían múltiples medicamentos. Consideradas individualmente, las onicopatías significativamente más frecuentes en el grupo de los infectados por el VIH fueron: onicomycosis, melanoniquia longitudinal, leuconiquia, onicosquiasis, líneas de Beau y acropaquias.

La existencia de onicopatías, consideradas globalmente, no ha sido estudiada en cuanto a su posible correlación con el estado inmunitario y significación pronóstica.

Por otra parte, y como curiosidad, se ha documentado la transmisión de la infección por el VIH a través de una herida en una uña: un paciente con sida durante un episodio convulsivo tipo gran mal (causado por un linfoma cerebral) y con la boca llena de sangre por haberse mordido la lengua, le mordió un dedo a la persona que lo asistió para prevenir la obstrucción de las vías respiratorias, rompiéndole la uña y produciéndole una pequeña herida; el seguimiento permitió detectar un síndrome de primoinfección aguda sintomática al cabo de 1 mes y la seroconversión a los 40 días<sup>27</sup>.

## II. Onicopatías asociadas a la infección por el VIH

### 1. Onicopatías infecciosas y parasitarias

#### 1.1. ONICOMICOSIS

##### 1.1.1. Epidemiología

###### 1.1.1.1. Prevalencia

La prevalencia de onicomicosis en pacientes infectados por el VIH varía del 1,5<sup>28</sup> al 54,3%<sup>29</sup> en diferentes series<sup>23-25,28-41</sup>.

En un estudio<sup>42</sup> el hallazgo de dermatófitos en los pies (incluyendo las uñas) no tuvo una frecuencia global significativamente mayor en los infectados por el VIH que en los seronegativos. En otro estudio<sup>43</sup> la tasa de colonización de los pies por dermatófitos fue similar en infectados por el VIH que en un grupo de control, constituido por atletas seronegativos, y significativamente mayor que en seronegativos no atletas. Torssander et al<sup>44</sup> encuentran que el aislamiento de dermatófitos en los pies no es significativamente más frecuente en una serie de pacientes homosexuales seropositivos que en los controles seronegativos homosexuales, pero sí que en los controles seronegativos heterosexuales.

La ocurrencia de dermatofitosis en los pies (*tinea pedis* y *tinea unguium*) pudiera estar más relacionada con este factor de riesgo (homosexualidad en los varones) que con la infección por el VIH por sí misma<sup>22</sup>. No obstante, con relación a si la onicomicosis es más frecuente en los sujetos infectados por el VIH, las prevalencias encontradas en diversas series (tabla 49) son mayores que las que se consideran para la población general (2,2-6,9%)<sup>45-48</sup>. En el estudio comparativo de Cribier et al<sup>25</sup> se realizó un diagnóstico clínico de onicomicosis en el 30,3% de los seropositivos, en comparación con el 12,6% en los sujetos seronegativos.



### 1.1.1.2. Relación con el clima

En un estudio<sup>41</sup> no hubo diferencia significativa en la frecuencia de onicomicosis entre pacientes infectados por el VIH que vivían en un clima templado (Ontario, Canadá) y los que vivían en un clima tropical (São Paulo, Brasil).

### 1.1.1.3. Edad, sexo y factores de riesgo

En la mayoría de las series en las que estos datos fueron informados, predomina el sexo masculino y el factor de riesgo homosexualidad. Sin embargo, dado que estas son las características propias de la infección por el VIH en los países de los que procedían dichas series, no se puede concluir que la onicomicosis en los infectados por el VIH sea más frecuente en varones y en homosexuales. En un estudio comparativo de la frecuencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad por el VIH entre UDVP y homosexuales, ajustando por estadio y recuento de CD4<sup>49</sup>, no se encontró diferencia en la frecuencia de micosis cutánea o ungueal entre ambos grupos.

En el estudio de Torssander et al<sup>44</sup> se encontró que en varones homosexuales seropositivos la *tinea pedis* era significativamente más frecuente en las edades más avanzadas; no hemos encontrado estudios en los que se analizase estadísticamente la posible relación de la edad con la onicomicosis en los pacientes con infección por VIH.

### 1.1.1.4. Relación con el estado inmunitario

Numerosos autores consideran que la ocurrencia de onicomicosis en los pacientes infectados por el VIH se relaciona con la inmunodepresión y que su frecuencia aumenta a medida que ésta progresa<sup>19,20,25,50,51-56</sup>. Mientras que los resultados de algunos estudios<sup>25,35-38</sup> parecen confirmar este concepto, otros<sup>28,29,42,44</sup> son discrepantes.

## 1.1.2. Etiología. Peculiaridades etiológicas

### 1.1.2.1. Hongos causales

En la mayoría de las series, los dermatófitos son los agentes causales más frecuentes (*tinea unguium*), aunque algunos autores<sup>23,32</sup> encuentran una mayor frecuencia de candidosis. Como ocurre en la población general, *T. rubrum* es el dermatófito aislado con mayor frecuencia<sup>24,25,33,41,43,51,55-60</sup>. Los mohos no dermatófitos producen onicomicosis con poca frecuencia en los pacientes con infección por el VIH<sup>41</sup>; en un estudio de 22 pacientes con infección por el VIH, específicamente diseñado para

evaluar el papel de los mohos no dermatófitos en la onicomycosis, no se aislaron en ningún caso<sup>56</sup>, acorde con el hallazgo de que la onicomycosis por mohos no dermatófitos no se asocia significativamente con enfermedades sistémicas o inmunodepresión<sup>61</sup>.

### 1.1.2.2. Peculiaridades etiológicas

Se refieren una serie de peculiaridades en la etiología de la onicomycosis en los pacientes infectados por el VIH:

- *T. rubrum* es el agente aislado con más frecuencia en la OBS de los pacientes con infección por el VIH, mientras que clásicamente se considera que esta forma de onicomycosis en la población general está casi siempre producida por *T. mentagrophytes*. Según Hay, antes de la aparición de la infección por VIH no se había descrito *T. rubrum* como causa de OBS<sup>62</sup>; Zaias, en una revisión publicada en 1991<sup>63</sup> dice que *T. rubrum* nunca produce OBS y que sólo se publicó un caso.

- Se describen casos de paroniquia producida por dermatófitos<sup>23,50,57,59,64</sup>, mientras que clásicamente se considera que la paroniquia es una manifestación de candidosis y no de dermatofitosis.

- Se ha comunicado un caso de paroniquia como única manifestación clínica de criptococosis<sup>65</sup>.

- Se describen también casos de onicomycosis producida por *M. canis*<sup>66</sup>, mientras que clásicamente este dermatófito afecta a la piel y al pelo y muy raras veces a las uñas.

- Se han comunicado al menos 2 casos<sup>59</sup> de OSP que evolucionaron a ODT en los que el único agente aislado fue *Pityrosporum (Malassezia) ovale*, cuyo papel causal estaba apoyado por el resultado de la biopsia realizada en uno de ellos. Diversos autores<sup>59,62</sup> señalan que *P. ovale* no había sido previamente identificado como agente productor de onicomycosis. Sin embargo, la onicomycosis por *P. ovale* en pacientes sin infección por VIH ya había sido referida en una publicación en lengua española<sup>67</sup> y con posterioridad se han publicado más casos también en sujetos inmunocompetentes seronegativos<sup>68-70</sup>. El aislamiento de *P. ovale* requiere medios de cultivo especiales que no suelen utilizarse para el diagnóstico de las onicomycosis; no obstante puede ser identificado con seguridad en el examen directo por un observador experimentado<sup>71</sup>.

- Se ha referido la destrucción de las uñas por infección candidótica sin paroniquia crónica concurrente<sup>64</sup>. Algunos autores<sup>72</sup> consideran que la onicomycosis primaria por *Candida*, no asociada a paroniquia, es un signo de inmunodepresión y que su presencia en un adulto sin otras causas conocidas de inmunodepresión es indicación

de realizar serología para el VIH. Tosti et al<sup>72</sup> diagnosticaron infección por VIH, hasta entonces desconocida, en una paciente UDVP que consultó por OSD en varios dedos de las manos producida por *C. albicans*.

- Diversos autores<sup>19,50,57</sup> señalan que las onicoditrofias candidósicas son muy frecuentes en los infectados por el VIH. Según Daniel III et al<sup>19</sup>, su prevalencia es mayor que la de la población general; sin embargo, no hay estudios epidemiológicos que hayan verificado esta aseveración.

### 1.1.3. Clínica

#### 1.1.3.1. Formas clínicas

Excluyendo la onicomycosis asociada a paroniquia candidósica, la OSDL es la forma clínica más común en la población general, mientras que la OBS es infrecuente y la OSP no asociada a paroniquia candidósica es muy rara. Por el contrario, numerosos autores<sup>22,55,56,73-75</sup> consideran que la OSP es la más frecuente en los pacientes infectados por el VIH, lo que está corroborado por los resultados obtenidos en algunas series<sup>33,35,59</sup>. En otros estudios<sup>25,41,76</sup>, sin embargo, la OSDL continúa siendo la forma más frecuente de onicomycosis también en los pacientes seropositivos.

En cualquier caso, la OSP parece tener mucha mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH que en los seronegativos<sup>41,48</sup> y algunos autores<sup>77</sup> la consideran casi patognomónica, aunque en general tiende a interpretarse como un signo clínico de inmunodepresión<sup>22,74,78-81</sup>. Se ha sugerido<sup>74,82</sup> que el hallazgo de esta forma clínica de onicomycosis es indicación de solicitar serología para el VIH (Elewski<sup>82</sup> diagnosticó infección por VIH, hasta entonces desconocida, en un paciente con OSP).

#### 1.1.3.2. Otras peculiaridades clínicas

Extensión y gravedad. La afectación extensa de los pies, la propagación rápida a las otras uñas de los pies y de las manos y la evolución a ODT en el transcurso de semanas o pocos meses (en contraste con la evolución crónica larvada habitual en la población inmunocompetente) son otras características peculiares que se describen en los sujetos con infección por el VIH<sup>33,19,20,54,59,76</sup>.

Asociación con tinea pedis. Diversos autores<sup>24,59,82,83</sup> señalan como una característica de la onicomycosis de los pies en los pacientes con infección por VIH la

ausencia de *tinea pedis* interdigital asociada, mientras que queratodermia plantar sería más frecuente.

Repercusión psíquica. En un estudio<sup>41</sup> en el que se evaluó la repercusión psíquica, una proporción significativa de los pacientes seropositivos para el VIH con onicomycosis refería preocupación por la apariencia de sus uñas afectas e intentos de ocultarlas de la vista de los demás.

#### 1.1.4. Tratamiento

Se ha señalado de forma reiterada<sup>18,19,50,55,76</sup> la resistencia terapéutica de la onicomycosis en la infección por el VIH, si bien sólo hemos encontrado dos estudios sobre el tratamiento de la onicomycosis en estos pacientes<sup>76,84</sup> y ninguno comparativo. En ambos estudios se constató la eficacia de la terbinafina a las dosis habituales en la *tinea unguium*.

Aunque no están avalados por estudios realizados específicamente en la onicomycosis de los pacientes con infección por el VIH, el fluconazol<sup>51,53,83</sup> y el itraconazol<sup>51-53,83,85</sup> se consideran alternativas válidas. No obstante, se ha sugerido<sup>86</sup> que la utilización de pautas intermitentes de fluconazol o itraconazol para el tratamiento de onicomycosis en pacientes infectados por el VIH podría facilitar el desarrollo de cepas de levaduras resistentes a los azoles, las cuales pueden producir infecciones muy graves que comprometen la vida de estos enfermos. Por otra parte, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones medicamentosas del itraconazol, sobre todo con los inhibidores de la proteasa y con el preparado tamponado de ddI oral (Videx®)<sup>17,87-89</sup>.

Johnson<sup>83</sup> recomienda que una vez que el paciente se cure con el tratamiento, se instaure profilaxis secundaria con antifúngicos tópicos o lavados de los pies con peróxido de benzoilo, para prevenir recidivas y reinfecciones.

Se ha publicado el caso de un paciente con onicomycosis que mejoró sin tratamiento antifúngico después de instaurar TARGA<sup>90</sup>.

## 1.2. INFECCIONES VÍRICAS

### 1.2.1. Panadizo herpético

Las infecciones por los virus del herpes simple, VHS-1 y VHS-2, tienen una elevada prevalencia en los pacientes infectados por el VIH<sup>91</sup>. Se llama panadizo herpético a la infección por VHS que afecta a la falange distal de los dedos. La denominación panadizo herpético se aplica tanto a la primoinfección como a las recurrencias<sup>92</sup>. Las lesiones generalmente afectan el área ungueal y periungueal, son muy dolorosas y pueden producir destrucción de la uña. En los niños infectados por el VIH se puede producir como una complicación de la gingivostomatitis herpética<sup>93,94</sup>, al igual que en los niños seronegativos<sup>92</sup>, por el hábito de chuparse el dedo. También se ha descrito en adultos seropositivos como complicación de un herpes simple labial, por el hábito de morderse las uñas<sup>95</sup>.

La prevalencia del panadizo herpético en la población seropositiva para el VIH es desconocida. En los estudios epidemiológicos sobre manifestaciones cutáneas de la infección por el VIH no se considera separadamente esta forma clínica de herpes simple y en los 3 estudios epidemiológicos sobre alteraciones ungueales<sup>23-25</sup> no se registró ningún caso, siendo todos los publicados esporádicos o pequeñas series<sup>18,93-107</sup>.

El panadizo herpético puede ser la primera manifestación clínica de la infección por el VIH<sup>96,98</sup>. A diferencia de los pacientes inmunocompetentes, en los que suele resolverse de forma espontánea en el transcurso de 2 a 3 semanas, en los inmunodeprimidos, si no se trata, tiende a la cronicidad. Como el herpes simple en otras localizaciones, en estos pacientes con frecuencia tiene características atípicas, con tendencia a la necrosis y formación de úlceras extensas; puede complicarse con osteitis de la falange distal subyacente<sup>103</sup> y haber resistencia al aciclovir<sup>97,105</sup>. El herpes simple cutáneo ulceroso crónico de más de 1 mes de evolución es criterio diagnóstico de sida (categoría C de los CDC)<sup>108</sup> y su ocurrencia se correlaciona con una deficiencia grave de la función inmunitaria celular<sup>109</sup>.

En la mayoría de los casos publicados el diagnóstico se retrasó por confusión inicial con paroniquias bacterianas o micóticas, que llevó a la instauración de tratamientos innecesarios (e incluso contraproducentes, como las incisiones quirúrgicas) y a la progresión de las lesiones. La frecuente sobreinfección bacteriana puede enmascarar el verdadero origen de la úlcera<sup>101,105,110,111</sup>. Un paciente sufrió la amputación

quirúrgica de varios dedos de las manos que se realizó por el intenso dolor y la falta de respuesta a los antibióticos y a la radioterapia; el estudio histopatológico de las piezas de amputación estableció el diagnóstico de panadizo herpético, hasta entonces no sospechado<sup>100</sup>. Otro paciente<sup>95</sup> fue sometido a una amputación quirúrgica de un dedo de una mano por un panadizo herpético muy doloroso que no respondió al aciclovir intravenoso. El foscarnet se ha mostrado eficaz en casos resistentes al aciclovir<sup>105</sup>.

### **1.2.2. Verrugas peri y subungueales**

Se considera que las verrugas víricas peri y subungueales, causadas por VPH, son muy frecuentes en los pacientes con infección por el VIH<sup>112,113</sup>. No obstante, sólo hemos hallado un estudio<sup>23</sup> en el que se haya informado de la prevalencia de las verrugas en esta localización específica, con 2 casos en una serie de 120 pacientes infectados por el VIH (1,66%). En los demás estudios epidemiológicos sobre manifestaciones cutáneas de la infección por el VIH no se independizan las verrugas ungueales del resto de las verrugas vulgares.

Suelen ser de difícil tratamiento<sup>50,57,114</sup> y a menudo son destructivas y dolorosas. La resistencia de las verrugas vulgares a los tratamientos se asocia a inmunodeficiencia celular, pero no a la humoral<sup>115</sup>. La localización ungueal y paraungueal dificulta por añadidura el tratamiento, ya que, por una parte, la lámina ungueal protege las lesiones de los procedimientos físicos o químicos empleados y, por otra, éstos no pueden aplicarse con tanta intensidad como en otras localizaciones, porque pueden dañar la matriz y producir deformidades permanentes de la uña.

El tratamiento con bleomicina intralesional fue satisfactorio en una serie de 4 pacientes seropositivos con verrugas de los dedos de las manos<sup>116</sup>. En un paciente con múltiples verrugas en las manos, incluyendo verrugas periungueales, resistentes a todos los tratamientos físicos, químicos e inmunomoduladores ensayados, éstas se resolvieron después de instaurar la TARGA, coincidiendo con la recuperación de la tasa de linfocitos T CD4 +, sin ningún tratamiento adicional<sup>117</sup>. Otro paciente tenía verrugas de gran tamaño que deformaban las uñas y los dedos de los pies y le dificultaban la deambulación; recibió terapia hipertérmica (inmersión en agua a 45°C) con notable mejoría<sup>118</sup>.

Se han publicado al menos dos casos<sup>19,119</sup> de carcinoma epidermoide subungueal invasor que se desarrolló a partir de una verruga en pacientes seropositivos; en uno de

ellos se detectó ADN del VPH-16 en las células neoplásicas (el ADN del VPH-16 se ha detectado en numerosos casos de enfermedad de Bowen y carcinoma epidermoide del lecho ungueal y de la región anogenital en pacientes inmunocompetentes seronegativos). Se ha publicado también el caso<sup>120</sup> de un paciente infectado por el VIH con verrugas vulgares diseminadas, que evolucionaron en varios sitios (pero no en las uñas) a carcinoma epidermoide *in situ* y en el que se detectó ADN de VPH 6/11, tipos que habitualmente no se asocian con malignidad.

### 1.2.3. Otras onicopatías víricas

Una paciente con sida tenía una úlcera periungueal crónica en su dedo índice derecho causada por el VVZ; esta lesión se resolvió con foscarnet intravenoso (tras fracasar el tratamiento con aciclovir oral). Una recurrencia posterior se resolvió nuevamente con foscarnet<sup>121</sup>.

Se han comunicado casos de infartos digitales con afectación periungueal en pacientes con viremia por CMV en los que se demostró CMV en el tejido infartado<sup>122</sup>. Aunque se ha sugerido que el CMV puede inducir trombosis y enfermedad tromboembólica por infección de las células endoteliales<sup>123</sup>, es muy dudoso que el CMV fuese la causa de los infartos periungueales, puesto que éstos se resolvieron sin tratamiento antivírico específico y se pueden encontrar CMV, con o sin efecto citopático asociado, en lesiones cutáneas producidas por otras causas, sobre todo úlceras y lesiones granulomatosas<sup>91,124-126</sup>.

## 1.3. INFECCIONES BACTERIANAS

### 1.3.1. Paroniquia bacteriana aguda

Se considera que es común en los pacientes seropositivos<sup>19,20</sup> y parece ser especialmente frecuente en los UDVP<sup>127</sup>. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* son los agentes aislados con mayor frecuencia<sup>19,20</sup>. Las penicilinas resistentes a la  $\beta$ -lactamasa y, si es necesaria, la cirugía, constituyen el tratamiento de elección<sup>127</sup>. En la serie de 120 pacientes de Valenzano et al<sup>23</sup> hubo 3 casos de paroniquia aguda por *S. aureus* (2,5%); no se mencionan casos de paroniquia aguda bacteriana en los otros estudios sobre onicopatías en la infección por el VIH. Con relación a los gramnegativos,

las pseudomonas pueden producir paroniquias agudas, en las que se aconseja el ciprofloxacino como tratamiento de primera elección<sup>19,20,22</sup>.

### 1.3.2. Sífilis

Aunque se considera que la sífilis tiene una prevalencia elevada en los pacientes infectados por el VIH<sup>128</sup>, no hemos encontrado referencias sobre lesiones ungueales de la sífilis en los pacientes seropositivos.

**Sífilis primaria.** Con anterioridad a la iniciación del presente estudio, publicamos el caso<sup>129</sup> de un paciente con sífilis primaria y numerosos chancros en las manos; en 3 dedos había afectación periungueal en forma de úlceras no dolorosas y paroniquia eritematodescamativa. Esta presentación atípica de la sífilis primaria nos llevó al diagnóstico de infección por el VIH hasta entonces desconocido. Los chancros digitales se consideran el resultado de actividad sexual con las manos<sup>130</sup>. Cuando afectan el lecho ungueal (panadizo sifilítico de Hutchinson), pueden ser dolorosos y son fáciles de confundir con una paroniquia bacteriana aguda<sup>111,131,132</sup>.

**Sífilis secundaria.** La sífilis secundaria en los pacientes infectados por el VIH puede cursar con lesiones eritematodescamativas y queratósicas palmoplantares muy intensas, clínicamente semejantes a la queratodermia blenorragica y que han recibido la denominación de “pseudosíndrome de Reiter”<sup>128,129,133-135</sup>. En nuestra experiencia, este cuadro cursa con afectación ungueal en forma de paroniquia, clavos hiperqueratósicos subungueales, onicólisis, xantoniquia y estriaciones y se resuelve tras la curación de la sífilis<sup>128,135</sup>.

## 1.4. INFECCIONES POR PROTOZOOS

La afectación ungueal en infecciones por protozoos es excepcional.

Se ha publicado un caso<sup>136</sup> de necrosis de la punta de un dedo de una mano en una paciente con sida que requirió amputación de la tercera falange. La histopatología mostró vasculitis con invasión de las paredes de los vasos de pequeño tamaño y capilares por leishmanias; el estudio del aspirado de médula ósea confirmó leishmaniosis visceral.

Otro paciente con sida desarrolló una infección diseminada por *Pneumocystis carinii* y necrosis de los 4 primeros dedos de ambos pies, con afectación ungueal; el



estudio histopatológico de autopsia mostró trombos conteniendo *Pneumocystis carinii* en el interior de las arteriolas y capilares de los dedos necróticos<sup>137</sup> (aunque en la taxonomía actual se clasifica como un hongo, lo hemos incluido en este apartado porque en la bibliografía clínica suele aparecer entre las infecciones por protozoos y no en las micosis).

## 1.5. PARASITOSIS: ESCABIOSIS

A través del rascamiento, las uñas parecen desempeñar un papel importante en la diseminación de las lesiones de escabiosis<sup>138</sup>. La afectación de la uña en forma de hiperqueratosis subungueal o de desestructuración de la lámina es propia de la sarna noruega o costrosa<sup>22,139,140-142</sup>. Esta localización es de difícil acceso a los antiparasitarios y puede constituir un reservorio a partir del cual la infestación recurre tras los tratamientos. Para su resolución puede ser precisa la avulsión de la uña previa a la aplicación de los acaricidas<sup>22</sup>. Se desconoce la frecuencia de la escabiosis ungueal en los pacientes infectados por el VIH.

## 2. Neoplasias

### 2.1. Sarcoma de Kaposi

La prevalencia de la afectación ungueal por SK en los pacientes infectados por el VIH es desconocida, ya que en los estudios sobre manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por el VIH no se considera separadamente del SK en otras localizaciones cutáneas y todos los casos publicados son esporádicos<sup>57,59,143,144</sup>. Debe ser infrecuente, dado, por una parte, que no se refirió ningún caso en los estudios sobre onicopatías en la infección por el VIH<sup>23-25</sup> y, por otra, la disminución de la incidencia del SK-sida.

Clínicamente se puede manifestar como una paroniquia<sup>21</sup> y se han comunicado casos que se diagnosticaron inicialmente de paroniquia bacteriana<sup>57,143</sup>, por lo que es aconsejable biopsiar toda paroniquia crónica de causa no filiada en los seropositivos. Por otra parte, la afectación linfática por el SK causa frecuentemente edema distal en las extremidades, que origina alteraciones tróficas en uñas y perioniquio y sobreinfecciones bacterianas<sup>145</sup>.

## **2.2. Carcinoma epidermoide**

Como ya hemos comentado, se han descrito algunos casos<sup>19,119</sup> en relación con la infección por VPH.

## **2.3. Otras**

No hemos encontrado casos publicados de pacientes infectados por el VIH con otras neoplasias de la unidad ungueal, incluyendo el melanoma.

# **3. Onicopatía psoriásica**

## **3.1. Epidemiología**

La prevalencia de la psoriasis en diferentes series de pacientes infectados por el VIH oscila del 1,3%<sup>146</sup> al 6,5%<sup>147</sup>. Algunas de estas frecuencias<sup>32,36-38,147-149</sup> son mayores que el 1-3% que se estima para la población general; no obstante, y aunque es motivo de controversia, la mayoría de las revisiones consideran que la prevalencia de la psoriasis no está aumentada en la infección por el VIH<sup>150-152</sup>.

Asimismo, en la actualidad se tiende a considerar que las prevalencias de la artropatía psoriásica y el síndrome de Reiter no están aumentadas en la infección por el VIH<sup>153-156</sup>. La onicopatía psoriásica no ha sido evaluada específicamente y tan sólo hemos encontrado dos estudios en los que se describa su frecuencia en pacientes infectados por el VIH: Valenzano et al<sup>23</sup> 4,17% y Stavrianeas et al<sup>24</sup> 2,65%.

## **3.2. Clínica**

Las lesiones de psoriasis en los pacientes infectados por el VIH son semejantes a las de los pacientes seronegativos<sup>1,157</sup>. Sin embargo, se han referido una serie de peculiaridades clínicas propias de los infectados por el VIH: tendencia a mayor extensión y gravedad y resistencia a los tratamientos, evolución a eritrodermia, artropatía<sup>158</sup>, psoriasis invertida, afectación acral y ungueal intensas y frecuentes<sup>146,151,158,159</sup>.

Se describe un patrón distintivo, que se presenta en general en pacientes sin antecedentes de psoriasis, siendo características las lesiones acrales de hiperqueratosis

palmoplantar pustulosa tipo queratodermia blenorragica<sup>147,150,151,157,159,160-163</sup>, clínica e histológicamente indistinguibles de las lesiones cutáneas del síndrome de Reiter<sup>164</sup>. En estos casos, la onicodistrofia es un hallazgo constante. Esta forma atípica de psoriasis constituye en ocasiones la primera manifestación clínica de la infección por el VIH<sup>147,149,151,157,162,163</sup>. Con anterioridad al inicio del presente estudio, publicamos el caso<sup>157</sup> de un paciente sin antecedentes personales ni familiares de psoriasis, que se presentó con intensas lesiones psoriásicas ungueales, periungueales y palmoplantares, de instauración rápida y sin afectación del resto del tegumento, que nos llevaron a hacer el diagnóstico de infección por el VIH, hasta entonces no conocida.

No obstante todo lo anterior, en la serie más grande publicada<sup>165</sup>, que comprende 50 pacientes con psoriasis de una muestra de 2000 sujetos seropositivos ambulatorios, seguidos prospectivamente durante 2 años, se encontró que en la mayoría la psoriasis era leve o moderada y sólo una cuarta parte tuvo psoriasis grave (definida por una afectación de más del 50% de la superficie corporal). Este estudio establece que hay dos grupos bien definidos: 1) el de los pacientes en los que la aparición de la psoriasis precedió a la adquisición de la infección por el VIH, que tienden a presentar una psoriasis estándar, con edad de comienzo más joven y frecuentes antecedentes familiares, y 2) el grupo, más numeroso, en el que la adquisición de la infección por el VIH precedió a la aparición de la psoriasis y que tiende a presentar las características peculiares anteriormente señaladas.

Se ha referido un caso en el que la onicopatía psoriásica, al igual que las lesiones cutáneas, mejoró sin tratamiento antipsoriásico, coincidiendo con el deterioro de la función inmunitaria<sup>166</sup>, hallazgo en consonancia con la observación de remisión espontánea de la psoriasis en enfermos terminales de sida<sup>167</sup>, posiblemente porque la respuesta inmunitaria es necesaria para la expresión de la enfermedad.

### 3.3. Tratamiento

Al igual que ocurre con otros aspectos de este tema, no hay publicaciones que se ocupen específicamente del tratamiento de la onicopatía psoriásica asociada a la infección por el VIH. Varios autores<sup>168-170</sup> mencionan que la AZT a dosis elevadas mejoró las alteraciones ungueales de sus pacientes. Con respecto a los otros tratamientos sistémicos empleados, como los retinoides o la ciclosporina, no hemos hallado referencias específicas a su eficacia en las alteraciones de las uñas.

## **4. Melanoniquia**

### **4.1. Melanoniquia inducida por cidovudina**

La relación entre melanoniquia y AZT está actualmente bien establecida por la experiencia clínica<sup>171-195</sup> y la experimentación con modelos animales<sup>196,197</sup>.

#### **4.1.1. Historia**

La pigmentación ungueal relacionada con AZT fue descrita en 1987 (el mismo año en que este fármaco fue aprobado por la FDA<sup>198</sup>) por Furth y Kazakis<sup>171</sup>, quienes comunicaron 2 casos en pacientes negros. Ese mismo año, Panwalker comunicó otros 2 casos<sup>172</sup>, también en negros, uno de los cuales tenía pigmentación ungueal previa al inicio del tratamiento. Desde entonces se han publicado numerosos casos, la mayoría correspondiente a pacientes negros, y unas pocas series<sup>182,187,188,190</sup>. En 1988, autores españoles<sup>173,174</sup> y griegos<sup>175</sup> publicaron los primeros casos en blancos. La pigmentación cutánea difusa inducida por AZT fue comunicada por Azón Masoliver et al<sup>174</sup>, también en 1988. En 1989 diversos autores publicaron casos con pigmentación parcheada cutánea y mucosa<sup>176,177,179</sup>.

#### **4.1.2. Epidemiología**

La frecuencia de melanoniquia en los pacientes con infección por el VIH que son tratados con AZT varía en las diferentes series entre el 7,14%<sup>178</sup> y el 42%<sup>187</sup>. Considerando separadamente las razas blanca y negra, la frecuencia varía entre el 7,14%<sup>178</sup> y el 31%<sup>182</sup> para los blancos, y entre el 67%<sup>182</sup> y el 82%<sup>187</sup> para los negros. Aunque algunos autores<sup>199</sup> han sugerido que la ocurrencia de melanoniquia en los pacientes infectados por el VIH se correlaciona con el grado de inmunodeficiencia, en un estudio retrospectivo<sup>187</sup> no hubo asociación estadística con el estadio clínico, con el sexo ni con los factores de riesgo, aunque sí con la raza (más frecuente en las razas más pigmentadas).

### 4.1.3. Patogenia

Es desconocida. En los casos en los que se hicieron estudios hormonales, para descartar insuficiencia suprarrenal, fueron normales<sup>179,188,191</sup>. Las características clínicas en forma de bandas longitudinales que progresan desde la matriz al borde distal conforme crece la lámina ungueal o en forma de bandas pigmentadas transversales separadas por una banda de pigmentación normal, coincidiendo con períodos de tratamiento (la banda pigmentada transversal distal), de supresión del tratamiento (la banda transversal de pigmentación normal en el medio) y de reinstauración del tratamiento (la banda pigmentada transversal proximal), indican que la pigmentación es debida a un efecto sobre la matriz ungueal.

La melanoniquia es un efecto de numerosos fármacos citostáticos. De alguna manera, la acción antimitótica sobre la matriz estimula la actividad de los melanocitos, con aumento de la producción de melanosomas y melanina. La cidovudina es un fármaco antirretrovírico perteneciente a la categoría de los ITIN (tabla 1), que ejerce su acción antimitótica inhibiendo la síntesis de ADN por competición con el nucleósido timidina, debido a su similitud con el mismo. La deficiencia de vitamina B12 y la administración de 5-fluorouracilo son condiciones clínicas que interfieren el metabolismo de la timidina y, al igual que la cidovudina, pueden producir pigmentación cutaneomucosa y ungueal<sup>190</sup>.

### 4.1.4. Clínica

La pigmentación ungueal inducida por AZT se describe como marrón, negra o azul. Puede aparecer en todas las uñas, en una sola o en varias; esto último es lo más habitual. Se ha referido<sup>22,182,187,188</sup> que es más frecuente y suele manifestarse antes en las manos que en los pies. Aparece entre 1 semana<sup>188</sup> y 1,5 años<sup>190</sup> después de iniciar el tratamiento. Comienza en la parte proximal, en la lúnula y se extiende distalmente con el crecimiento de la lámina. Puede ser difusa y en bandas longitudinales o transversales. Las bandas longitudinales constituyen el patrón más frecuente. Revierte al suspender el fármaco, desapareciendo desde la parte proximal a la distal a medida que crece la nueva lámina ungueal<sup>172,179,180,188</sup> o bien disminuyendo progresivamente de intensidad en toda la banda pigmentada hasta hacerse inaparente<sup>188,189</sup>.

La melanoniquia causada por AZT puede asociarse a pigmentación cutáneomucosa, predominando en la mucosa bucal y las zonas acras (cara y

extremidades)<sup>176,177,182,185,188,189,192,193,195</sup> y en ocasiones pigmentación diseminada, que puede remedar a la de la insuficiencia suprarrenal primaria<sup>179,191</sup>. La pigmentación cutaneomucosa inducida por AZT puede preceder a la melanoniquia<sup>192</sup> y puede ocurrir sin pigmentación ungueal asociada<sup>176,177,186,189,200</sup>. No obstante, la pigmentación ungueal por AZT es mucho más frecuente que la cutaneomucosa. En un caso<sup>193</sup> la melanoniquia por AZT se asoció a oscurecimiento del vello púbico (gris a negro) y aumento de la longitud del pelo del dorso de los antebrazos.

Con relación al diagnóstico diferencial, se han comunicado casos<sup>171,194</sup> en los que inicialmente la pigmentación ungueal se interpretó como un signo de cianosis. Un paciente<sup>179</sup> fue tratado con corticoides sistémicos porque la pigmentación cutaneomucosa y ungueal inducida por AZT fue considerada como una manifestación de insuficiencia suprarrenal.

#### **4.1.5. Pronóstico**

La pigmentación por AZT es un problema meramente estético, que no tiene repercusión sobre la salud ni la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, en diversos casos<sup>178,187,192</sup> existía macrocitosis asociada, algunos<sup>175,186,192</sup> desarrollaron depresión medular grave y, dado que tanto la toxicidad medular como la pigmentación ungueal y cutaneomucosa es probable que sean consecuencia del mismo mecanismo de acción antimitótico, se ha sugerido<sup>192</sup> que la pigmentación por AZT es un marcador precoz de hipersensibilidad a este fármaco y su presencia debe alertarnos de la posible aparición de toxicidad sistémica, especialmente sobre la médula ósea. No se han realizado estudios comparando la frecuencia de efectos adversos hemáticos entre pacientes con y sin pigmentación por AZT.

Por otra parte, la pigmentación por AZT ha sido causa de abandono o falta de cumplimiento del tratamiento<sup>194</sup>, lo que, en la época en la que era el único tratamiento antirretrovírico disponible, tenía implicaciones pronósticas.

#### **4.1.6. Histopatología**

En una biopsia longitudinal de la melanoniquia se observaron gránulos de melanina en todo el espesor epidérmico, aumento de melanocitos dendríticos en las capas basal y suprabasales y melanófagos en la dermis<sup>189</sup>. En otros casos<sup>182,188</sup> en los que se procesaron recortes de lámina ungueal y se tiñeron con la técnica de Fontana-

Masson, se encontró pigmento melánico en el espesor de la lámina, sobre todo en la parte más próxima al lecho ungueal<sup>188</sup>; estos hallazgos fueron corroborados en otro estudio de 9 casos<sup>190</sup>.

En un caso se realizó biopsia de la pigmentación cutánea producida por AZT, mostrando hiperpigmentación de la capa basal epidérmica y melanófagos en la dermis<sup>188</sup>. La microscopia electrónica mostró melanófagos dérmicos conteniendo melanosomas normales; no se observaron estructuras cristalinas. Esto indica que la hiperpigmentación es debida al depósito de melanina sola y no a la combinación del fármaco con ésta, ya que los complejos fármaco-melanina se evidencian en la microscopia electrónica como inclusiones cristalinas<sup>188</sup>.

## **4.2. Melanoniqia no relacionada con cidovudina**

### **4.2.1. Epidemiología**

La frecuencia de la melanoniqia no relacionada con AZT en pacientes infectados por el VIH es desconocida. Aunque en la serie de Cribier et al<sup>25</sup> había 5 pacientes entre 155 (3,23%) con melanoniqia no relacionada con AZT, en todos ellos la aparición de la melanoniqia fue previa al diagnóstico de la infección por el VIH.

Se desconoce también si la melanoniqia no relacionada con AZT es más frecuente en los infectados por el VIH que en los seronegativos. El estudio comparativo de Cribier et al<sup>25</sup> no pudo contestar esta cuestión, porque todos sus pacientes infectados por el VIH en los que la melanoniqia apareció con posterioridad a la infección por el VIH recibían AZT.

### **4.2.2. Clínica**

En la tabla 2 resumimos las características de los 11 casos<sup>57,172,173,199,201-205</sup> que hemos encontrado publicados de melanoniqia no relacionada con AZT en pacientes infectados por el VIH y en los que se consideró que la melanoniqia apareció con posterioridad a la infección por el VIH, así como de los 75 casos de “uñas azules” en negros africanos comunicados por Leppard<sup>39</sup> en los que la observación de este signo llevó al diagnóstico de infección por el VIH. Excluyendo estos 75 casos de Leppard, en los que la pigmentación se describió como coloración azul difusa de la lámina, el patrón de pigmentación predominante fueron las bandas longitudinales (tabla 2). En 4 de los 11

casos había pigmentación cutaneomucosa asociada. También se ha observado pigmentación cutánea de análogas características sin melanoniquia asociada<sup>201</sup>.

### 4.2.3. Etiopatogenia

La insuficiencia suprarrenal fue descartada en los casos en los que se investigó<sup>201,202</sup>. En uno de los dos casos de Gallais et al<sup>202</sup>, la  $\alpha$ -MSH sanguínea estaba elevada más de 50 veces el valor normal. Basándose en que sus dos casos tenían toxoplasmosis cerebral, y en algunos casos publicados de pigmentación ungueal o cutaneomucosa en pacientes que tenían toxoplasmosis o que recibían pirimetamina<sup>173,179,201,206</sup>, estos autores sugirieron que la pigmentación podría ser causada por disfunción hipofisaria debida a la toxoplasmosis o bien ser un efecto de los medicamentos empleados para tratar dicha enfermedad (sulfadiacina y pirimetamina). También han especulado sobre un posible papel patogénico directo del propio VIH, a través de la estimulación de la producción de interleucina 1 por los monocitos, la cual estimularía la producción local de ACTH y MSH por los queratinocitos.



**TABLA 2**  
**Casos de melanoniquia no relacionada con AZT en pacientes infectados por el VIH**

REFERENCIA	EDAD/SEXO	RAZA	MEDICACIÓN	PATRÓN DE PIGMENTACIÓN
Panwalker <sup>172</sup> 1987	44/V	Negro	TMP-SMZ, nistatina	Aspecto cianótico de uñas de manos y pies
Fisher y Warner <sup>57</sup> 1987	(No consta)	“Colombiano”	Ninguna	Melanoniquia longitudinal
Lahoz et al <sup>173</sup> 1988	27/V	Blanco	Sulfamidas, pirimetamina, espiromicina, ketoconazol	Melanoniquia longitudinal en manos
Chandrasekar <sup>199</sup> 1989	“joven”/V	Negro	Ninguna	Melanoniquia difusa en manos y pies
	“joven”/V	Negro	Ninguna	Melanoniquia difusa en manos y pies
Poizot-Martin et al <sup>201</sup> 1991	36/V	Blanco	Ketoconazol	Melanoniquia longitudinal en manos y melanodermia difusa
Gallais et al <sup>202</sup> 1992	36/V	Blanco	Sulfadiacina, pirimetamina, ác. folínico, ketoconazol	Melanoniquia longitudinal Máculas pigmentadas en palmas, plantas, labios, mucosas oral y genital
	54/V	Blanco	Sulfadiacina, pirimetamina	Melanoniquia longitudinal en manos y pies. pigmentación cutánea y mucosa tipo enf. de Addison
Halioua et al <sup>203</sup> 1992	27/M	Blanca	Amoxicilina+clavulánico, ofloxacina	Melanoniquia longitudinal en manos y pies
Glaser y Remlinger <sup>204</sup> 1996	37/V	Negro	TMP-SMZ, ketoconazol, fluconazol, aciclovir, foscarnet, metocarbamol, amitriptilina, ranitidina	Melanoniquia longitudinal
Granel et al <sup>205</sup> 1997	37/M	Blanca	Ninguna previa a la pigmentación	Melanoniquia longitudinal en manos y pies. Pigmentación oral y de cicatrices cutáneas
Leppard <sup>39</sup> 1999	75 casos: 54 V (16-69 años) y 21 M (18-50)	Negros africanos	Cloroquina en alrededor del 40% de los casos	Coloración azul difusa

#### 4.2.4. Histopatología

No se han publicado estudios histopatológicos de melanoniquia no relacionada con AZT en pacientes infectados por el VIH. La biopsia de la hiperpigmentación cutánea asociada en dos pacientes mostró melanocitos dendríticos cargados de pigmento, pero sin hiperpigmentación homogénea de la capa basal; la microscopia electrónica en uno de los casos evidenció hiperactividad de los melanocitos con acumulación de melanosomas en todas las fases de maduración<sup>202</sup>.

## 5. Xantoniquia

En 1985 Chernosky y Finley<sup>207</sup> publicaron una serie de 8 pacientes con sida y NPC, de los cuales 4 (50%) presentaban coloración amarilla de la mitad o el tercio distal de las uñas, más aparente en el primer dedo de los pies. Alteraciones ungueales asociadas a la xantoniquia fueron: estriación longitudinal o transversal (3 de los 4 casos), disminución aparente de las lúnulas (en 2) y opacidad de la lámina con o sin onicólisis (también en 2). Uno de los pacientes tenía, además, lesiones cutáneas periungueales de psoriasis. Las enfermedades asociadas fueron, además de NPC (que también tuvieron los otros 4 pacientes de la serie que no tenían xantoniquia), sinusitis crónica, tuberculosis y SK (en 2 pacientes cada una). Los autores interpretaron estos casos como correspondientes al síndrome de las uñas amarillas clásico descrito por Samman y White en 1964<sup>208</sup>. Concluyeron que probablemente es muy frecuente en el sida (50% de sus 8 pacientes consecutivos) y que el hallazgo de uñas amarillas durante una exploración clínica es una clave diagnóstica que debe hacer sospechar el sida, especialmente en personas con factores de riesgo.

La publicación de este artículo, que es citado en diversas revisiones<sup>55,209-212</sup> y libros de texto<sup>64,114,213</sup> para sustentar el concepto de que el sida es una de las causas o asociaciones del síndrome de las uñas amarillas, suscitó una controversia en forma de cartas al director. Varios autores<sup>214-216</sup> consideran que los casos de Chernosky y Finley no cumplen criterios suficientes para diagnosticarlos del síndrome de las uñas amarillas, puesto que no tenían linfedema ni derrame pleural y estaban ausentes las alteraciones ungueales más características de este síndrome, como la paquioniquia, la xantoniquia total (y no distal), la hipercurvatura transversal, la ausencia de cutículas y la constatación de un crecimiento lento o detenido. En contestación a estas críticas, Chernosky y Finley<sup>217</sup> argumentaron que casos con xantoniquia distal asociada a enfermedad pulmonar crónica sin otras alteraciones fueron aceptados en la literatura médica como síndrome de las uñas amarillas y que, de los 13 pacientes descritos en el trabajo original de Samman y White, tres no tenían linfedema y ninguno tenía enfermedades pulmonares. Refieren, además, que el desarrollo de todos los signos que constituyen el síndrome tiene lugar en el transcurso del tiempo durante una evolución prolongada y los pacientes con sida fallecían antes de que tal evolución pudiera tener lugar.

Sin embargo, han transcurrido 15 años desde la publicación del artículo de Chernosky y Finley, la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH ha aumentado significativamente y la asociación del síndrome de las uñas amarillas con la infección por el VIH no ha sido confirmada. El síndrome de las uñas amarillas genuino no parece ser más frecuente en los pacientes infectados por el VIH que en el resto de la población (de hecho, no hemos encontrado ningún caso publicado que de forma inequívoca corresponda a un síndrome de las uñas amarillas verdadero en un paciente infectado por el VIH).

No obstante, en la literatura médica se habla del "síndrome de las uñas amarillas" o de las "uñas amarillas asociadas a la infección por el VIH", concepto mal definido y de realidad nosológica incierta. Aunque es un hallazgo que no viene referido en la mayoría de los estudios sobre manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por el VIH, sí está recogido en algunas series<sup>23,24,30,218-220</sup>, se ha relacionado con la NPC<sup>19,20,23,30,73,207,221,222</sup> y dos estudios epidemiológicos (realizados por los mismos autores)<sup>219,220</sup> han encontrado que es un marcador de mal pronóstico y de evolución a sida. Lo que estos autores denominan "uñas amarillas" se caracteriza por una afectación predominante de las uñas de los pies, sobre todo del primer dedo, con xantoniquia distal que ocasionalmente puede ser o evolucionar a xantoniquia total, disminución de la lúnula, opacificación y onicólisis distal<sup>219</sup>. En la mayoría de casos de Goodman et al<sup>30</sup> también había engrosamiento de la lámina e hiperqueratosis subungueal<sup>222</sup>.

Se desconoce si la xantoniquia no filiada es más frecuente en los infectados por el VIH que en los seronegativos. Goodman et al<sup>30</sup> encontraron 10 casos de xantoniquia no filiada (que llamaron "síndrome de las uñas amarillas") en una serie de 117 pacientes infectados por el VIH (8,55%); Valenzano et al<sup>23</sup> encontraron 3 casos en su serie de 120 pacientes (2,5%); Stavrianeas et al<sup>24</sup> encontraron 1 caso entre 113 pacientes (0,88%). En el estudio comparativo de Cribier et al<sup>25</sup>, no se diagnosticó ningún caso, ni en los pacientes infectados por el VIH ni en el grupo de control. Leppard<sup>39</sup> no observó ningún caso de uñas amarillas entre 710 pacientes negros africanos con infección por el VIH y enfermedades cutáneas, a los que sistemáticamente se les exploraban las uñas.

## 6. Leuconiquias

Excluyendo la leuconiquia micótica o pseudoleuconiquia de algunos autores, se desconocen las características clínicas y epidemiológicas de estas cromoniquias en la infección por el VIH, ya que en las escasas revisiones sobre el tema sólo se nombra su existencia.

Valenzanno et al<sup>23</sup> observaron un caso de leuconiquia (que no describen) en su serie de 120 pacientes (0,83%). Cribier et al<sup>25</sup> diagnosticaron 22 casos de leuconiquia aparente en su serie de 155 pacientes seropositivos (14,19%), en comparación con ningún caso en los 103 controles sanos, diferencia estadísticamente significativa. Los pacientes con leuconiquia aparente tenían recuentos más bajos de linfocitos T CD4 + . Además, refieren que en sus pacientes las uñas de Terry no se asociaban a hepatopatías y las uñas mitad y mitad no se asociaban a nefropatías. Por todo ello, relacionan la leuconiquia con la propia infección por el VIH y la inmunodepresión.

## 7. Eritema periungueal/síndrome de los dedos rojos

### 7.1. Historia

El eritema periungueal como signo cutáneo asociado a la enfermedad por el VIH fue mencionado por primera vez por Smith et al en 1993<sup>223</sup>, quienes refirieron lesiones eritematosas y violáceas acrales con afectación periungueal y palmar en cuatro pacientes, sin aportar información adicional. En 1995, Itin et al<sup>224</sup> describieron 9 casos de eritema periungueal. Ese mismo año, Ruiz Ávila et al comunicaron un caso de telangiectasias periungueales dolorosas en un paciente con sida<sup>225</sup>. Posteriormente se han publicado más casos con las denominaciones de eritema periungueal y síndrome de los dedos rojos<sup>226-234</sup>.

### 7.2. Epidemiología

Parece ser más frecuente en UDVP que en homosexuales<sup>226,227,233</sup>, lo que probablemente es debido a la mayor frecuencia de la infección por el VHC en UDVP. La mayoría de los casos publicados eran varones, pero esto seguramente es consecuencia de la mayor frecuencia de la infección por el VIH en varones y no a una mayor tendencia del sexo masculino a desarrollar esta alteración.

Su frecuencia varía en las diferentes series: 2,4% en una serie de 370 pacientes<sup>228</sup>, 4,1% en una de 540<sup>235</sup>, 10,3% en una de 155<sup>25</sup> y 6,8% en otra de 400 pacientes<sup>236</sup>.

Llama la atención, por una parte, que es un hallazgo muy raramente referido en la literatura y no se menciona en casi ningún estudio sobre manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por el VIH ni en las revisiones sobre alteraciones ungueales en dicha enfermedad<sup>18-22</sup>, y, por otra, la elevada frecuencia que se encuentra en algunas series. Los mismos autores obtienen prevalencias muy dispares en estudios realizados en diferentes momentos (Itin et al: 2,4% en 1996<sup>228</sup> y 4,1% en 1998<sup>235</sup>, Pechère et al: 1% en 1996<sup>226</sup> y 6,8% en 1999<sup>236</sup>), probablemente por una mayor tendencia a diagnosticar esta alteración y no a un aumento de su prevalencia, así como por sesgos de selección<sup>236</sup>. En el estudio comparativo de Cribier et al<sup>25</sup>, se encontró una frecuencia del 10,3% (16 casos); no obstante no fue un hallazgo significativamente más frecuente en los pacientes infectados por el VIH que en el grupo de control constituido por personal sanitario con serología negativa para el VIH. Itin et al<sup>237</sup>, en un estudio sobre las manifestaciones cutáneas de la anorexia nerviosa, encontraron una frecuencia de eritema periungueal tan alta como el 48%.

### 7.3. Clínica

La mayoría de los casos publicados se manifestaba por eritema periungueal no doloroso, bien delimitado, con o sin telangiectasias, en los dedos de las manos o de los pies<sup>226,228</sup>. El caso de Ruiz Ávila et al se caracterizaba por telangiectasias dolorosas, sin eritema, en los dedos de las manos<sup>225</sup>. En ocasiones se asocia a eritema palmar y de los pulpejos<sup>223,232,233,235</sup>. El eritema y las telangiectasias se blanquean con la presión (como es propio de este tipo de lesiones elementales).

En 3 casos el eritema periungueal se asociaba con acropaquias<sup>228,233</sup>. No hay síntomas articulares asociados ni fenómeno de Raynaud<sup>25,226,233</sup>. En un estudio<sup>235</sup>, de 9 pacientes con eritema periungueal que fueron seguidos prospectivamente con consultas repetidas cada 6 meses, el eritema desapareció en 4 casos (44,44%). Pechère et al han propuesto que los síntomas deben estar presentes al menos durante 1 mes para poder hacer el diagnóstico<sup>236</sup>.

## 7.4. Histopatología

En 3 casos en los que se hicieron biopsias de las lesiones periungueales<sup>225,226,232</sup> había dilatación de vasos dérmicos, sin otras alteraciones. En otro caso<sup>233</sup>, la biopsia del eritema palmar asociado al eritema periungueal mostró vasculitis necrosante de pequeños vasos con depósito de material fibrinoide e infiltrado inflamatorio perivascular de neutrófilos y células mononucleares; este caso correspondía a una crioglobulinemia asociada a hepatitis por el VHB.

## 7.5. Capilaroscopia

En los pocos casos en los que se realizó, la capilaroscopia del pliegue ungueal proximal fue normal<sup>1226,228,238</sup> o mostró dilatación de capilares<sup>225,230</sup>.

## 7.6. Etiopatogenia.

Es desconocida. El eritema o las telangiectasias periungueales son un signo inespecífico que se ha descrito en conectivopatías autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis y la esclerodermia, en la diabetes mellitus<sup>239,240</sup>, la enfermedad del injerto contra el hospedador<sup>241</sup>, la histiocitosis de células de Langerhans<sup>242,243</sup>, por efecto de quimioterapia antineoplásica<sup>244</sup> y la dermatitis de contacto<sup>245</sup>. Además, cualquier perionixis inflamatoria puede causar eritema periungueal.

Algunos casos de eritema periungueal en pacientes infectados por el VIH se asocian a infección crónica por el VHC con crioglobulinemia<sup>230,235,256</sup>. Los 9 casos de la serie inicial de Pechère et al<sup>226</sup> tenían hepatitis activa con serología positiva para el VHC y en los 3 casos en los que se investigó había crioglobulinemia. En un estudio de Itin et al<sup>235</sup>, de 18 pacientes con eritema periungueal a los que se les realizó serología para el VHC, ésta fue positiva en 13 casos (72,22%) y negativa en 5, de los cuales 1 tenía hepatitis alcohólica, 1 tenía pancreatitis alcohólica sin hipertransaminasemia y los 3 restantes (16,66%) no tenían hepatopatía. Abajo et al<sup>233</sup> comunicaron un caso con serología negativa para el VHC que tenía hepatitis crónica activa por el VHB y crioglobulinemia con vasculitis necrosante. De los 28 pacientes de la segunda serie de Pechère et al<sup>236</sup>, 27 (96,43%) tenían serología positiva para el VHC.

En resumen, el eritema periungueal en los sujetos infectados por el VIH puede asociarse a infección por el VHC, con o sin signos de hepatopatía activa, a hepatopatía por otras causas, o tener lugar sin asociación con hepatopatías ni con infección por los virus de la hepatitis.

En algunos casos se ha demostrado una crioglobulinemia, casi siempre asociada a la infección por el VHC. La frecuencia de la crioglobulinemia en los pacientes seropositivos con eritema periungueal es desconocida, ya que, por un parte, no ha sido investigada de forma sistemática en ninguna de las series publicadas, y, por otra, la negatividad de la determinación de crioglobulinas no la excluye<sup>246,247</sup>. Además, se ha publicado el caso<sup>248</sup> de una paciente sin infección por el VIH con acropaquias y eritema periungueal en las manos que tenía infección por el VHC con cirrosis hepática y crioglobulinemia mixta. Aunque la biopsia sólo mostró dilatación vascular, sin vasculitis, la IFD evidenció depósito de IgM y C3 en las paredes vasculares. En la crioglobulinemia mixta producida por el VHC se han encontrado depósitos de inmunoglobulinas y antígenos del VHC en los vasos dérmicos, incluso en ausencia de vasculitis microscópica<sup>249</sup>.

Todo ello sugiere que el VHC es una causa (pero no la única) de eritema periungueal, como una manifestación de crioglobulinemia mixta. No se ha publicado ningún estudio que haya investigado esta hipótesis.

Ruiz Ávila et al<sup>250</sup> han especulado con que el propio VIH pueda desempeñar un papel directo en la aparición de telangiectasias periungueales a través de la producción de factores angiogénicos, tales como la proteína codificada por el gen tat, la interleucina 6 y la oncostatina M, los cuales son factores que se han involucrado en la patogenia de diversos procesos angioproliferativos que se asocian a la infección por el VIH<sup>251</sup>: SK, angiomatosis bacilar, pseudotromboflebitis hiperalgésica y telangiectasias en otras localizaciones como el tronco.

Por su parte, Itin et al<sup>228,235,238</sup> han especulado con que la hipergammaglobulinemia policlonal que caracteriza a la infección crónica por el VIH favorecería la producción de autoanticuerpos "no órgano específicos" e inmunocomplejos, que por un mecanismo autoinmune ocasionarían alteraciones periungueales análogas a las de enfermedades autoinmunes, como la dermatomiositis o el lupus eritematoso sistémico.

## 8. Necrosis digital y fenómeno de Raynaud por quimioterapia del SK-sida

Se han comunicado al menos 16 casos<sup>252-259</sup> de necrosis digital, con afectación ungueal o paraungueal, asociada a fenómeno de Raynaud, en pacientes con sida que recibieron quimioterapia para el SK. En 14 de ellos, la quimioterapia incluía bleomicina y un alcaloide de la vinca; en 2 casos<sup>252,254</sup> la bleomicina se administró en monoterapia. En todos ellos la necrosis afectó uno o más dedos de las manos y progresó a pesar de la supresión o modificación de la quimioterapia y el empleo de diversos tratamientos vasodilatadores médicos y quirúrgicos, requiriendo la amputación de los dedos.

### 8.1. Epidemiología

Aunque la necrosis es rara, el fenómeno de Raynaud inducido por quimioterapia con bleomicina, alcaloides de la vinca o ambos para el SK-sida es más frecuente. En un estudio prospectivo sobre los efectos adversos cutáneos de la bleomicina en pacientes con SK-sida<sup>260</sup> el fenómeno de Raynaud ocurrió en 5 de 50 pacientes (10%), siendo el efecto adverso cutáneo más frecuente después de la pigmentación flagelada. En otro estudio<sup>257</sup>, de 73 pacientes con SK-sida tratados con quimioterapia que incluía bleomicina, 5 (12,6%) desarrollaron fenómeno de Raynaud, de los cuales 2 (2,74%) sufrieron necrosis digital.

Sin embargo, en un estudio aleatorizado multicéntrico sobre eficacia y toxicidad de la quimioterapia para el SK-sida, en el cual 30 pacientes fueron tratados con terapia de combinación ABV (adriamicina, bleomicina y vimblastina), no se menciona este efecto adverso<sup>261</sup>. Por otra parte, son de gran interés los resultados del estudio retrospectivo de Hladunewich et al<sup>258</sup>, en el cual, de 87 pacientes con SK-sida tratados con quimioterapia, 5 (5,75%) desarrollaron fenómeno de Raynaud que progresó a necrosis digital; todos ellos recibieron tratamiento secuencial con vimblastina y bleomicina, mientras que no hubo casos de fenómeno de Raynaud entre los pacientes tratados con vimblastina o con bleomicina en monoterapia o con otros quimioterápicos. No hubo correlación entre la ocurrencia de fenómeno de Raynaud y los parámetros evaluados (edad, sexo, tasa de linfocitos T CD4 + y tabaquismo).

En la actualidad, debido al descenso de la frecuencia del SK-sida (como consecuencia de la disminución de las prácticas sexuales de riesgo y de la introducción de la TARGA) y a la disponibilidad de alternativas de quimioterapia para el SK-sida



menos tóxicas, como la doxorubicina liposómica, cabe esperar una disminución de la frecuencia de esta complicación iatrogénica.

## 8.2. Patogenia

Se cree que se produce a través de efectos tóxicos directos de los fármacos implicados, se relaciona con la dosis total acumulada y no con mecanismos autoinmunitarios. Algunos casos se asociaron a deficiencia de proteína S<sup>252,257</sup>, crioglobulinemia<sup>257</sup> y administración previa de INF-alfa<sup>258</sup>, factores que podrían haber actuado como favorecedores o agravantes.

Se ha sugerido que la infección por el VIH, a través de daño a las células endoteliales y alteraciones de la coagulación, puede predisponer a la isquemia digital inducida por quimioterapia<sup>262</sup>. Sin embargo, no hay datos que confirmen que la inmunodepresión o la infección por el VIH por sí misma desempeñen un papel patogénico relevante.

El fenómeno de Raynaud con necrosis digital inducido por bleomicina fue descrito por vez primera por Cohen et al, en 1973, en un paciente con carcinoma del suelo de la boca<sup>263</sup>; en el mismo artículo se refiere el caso de una joven de 17 años, tratada con bleomicina por un teratoma ovárico, que sufrió la pérdida de las uñas en varios dedos de las manos, asociada a alteraciones esclerodermiformes.

Desde entonces, la toxicidad vascular de la bleomicina está bien establecida, habiéndose descrito incluso en pacientes con verrugas vulgares digitales tratadas con mínimas cantidades de bleomicina intralesional<sup>264-270</sup>.

El fenómeno de Raynaud con necrosis digital inducido por quimioterapia de combinación con alcaloides de la vinca y bleomicina fue inicialmente descrito en un paciente con cáncer de células germinales testiculares en 1977<sup>271</sup>.

No parece que el fenómeno de Raynaud o la necrosis acral inducida por quimioterapia sea más frecuente en los pacientes con SK-sida que en los pacientes seronegativos con otras neoplasias<sup>259,260,272</sup>. Se ha comunicado al menos un caso<sup>273</sup> de fenómeno de Raynaud por el tratamiento con bleomicina del SK clásico, pero esta forma de SK, no relacionada con el sida, raramente requiere quimioterapia.

### 8.3. Tratamiento

Todos los pacientes a los que se les administre bleomicina deben ser advertidos de este efecto adverso potencial, debiéndose suspender el tratamiento en cuanto aparezcan los primeros síntomas, dada la naturaleza grave y progresiva del fenómeno de Raynaud en esta situación<sup>258,259</sup>. Asimismo, se considerará contraindicada la bleomicina en los pacientes con antecedentes de fenómeno de Raynaud, y aquéllos que desarrollen fenómeno de Raynaud inducido por vincristina o vimblastina no recibirán posteriormente bleomicina<sup>258</sup>.

El tratamiento con vasodilatadores no suele ser satisfactorio; se ha referido la utilidad de la simpatectomía torácica endoscópica<sup>262</sup>.

## 9. Acropaquias

La ocurrencia de este signo clásico de la medicina clínica en pacientes infectados por el VIH no resulta extraña, dada la elevada frecuencia de infecciones oportunistas y neoplasias en dichos enfermos. Graham et al<sup>274</sup> refirieron numerosos casos de acropaquias en niños de Malawi infectados por el VIH y con enfermedades pulmonares; sugirieron que las acropaquias pueden ser un signo clínico importante para la definición de la infección por el VIH pediátrica en África. Sin embargo, Smyth et al<sup>275</sup>, en un estudio realizado en la provincia oriental de Zambia, fronteriza con Malawi, no confirmaron esos hallazgos.

La neumonitis intersticial linfocitaria cursa frecuentemente con acropaquias en los niños infectados por el VIH<sup>276-279</sup> (100% de los 11 casos de la serie de Rubinstein et al<sup>277</sup>). Esta entidad es rara en adultos, pero se ha publicado al menos un caso<sup>280</sup> de un adulto infectado por el VIH con neumonitis intersticial linfocitaria y acropaquias en las manos.

En algunos pacientes seropositivos<sup>281-288</sup>, las acropaquias formaban parte de un síndrome de osteoartropatía pulmonar hipertrófica.

La frecuencia de las acropaquias en los seropositivos para el VIH es desconocida. De los 3 estudios previos sobre onicopatías asociadas a la infección por el VIH<sup>23-25</sup>, tan solo se mencionan en el de Cribier et al<sup>25</sup>, en el que se registraron en el 5,8% de los casos y en ninguno de los controles. Ninguno de sus 9 pacientes con acropaquias tenía enfermedades pulmonares. Además, encontraron que la

hipercurvatura de la lámina ungueal (en su serie principalmente debida a acropaquias) se relacionaba con el grado de inmunodepresión.

Por otra parte, algunos autores<sup>286</sup>, basándose en los casos que no presentan ninguna otra causa aparente y en un caso<sup>281</sup> de osteoartropatía hipertrófica sin causa conocida que mejoró al instaurar el tratamiento antirretrovírico con zidovudina, sugieren que la propia infección crónica por el VIH puede ser una causa de acropaquias y que se debe considerar realizar serología para el VIH ante todo paciente con acropaquias u osteoartropatía pulmonar hipertrófica de causa desconocida. Sin embargo, el elevado número de infecciones asociadas y neoplasias en estos pacientes hace difícil determinar el posible papel del VIH en su desarrollo<sup>287,288</sup>.

## **10. Paroniquia inducida por fármacos antirretrovíricos. Efecto similar al de los retinoides orales**

### **10.1. Historia**

En abril de 1998, Zerboni et al<sup>289</sup> comunicaron 12 pacientes infectados por el VIH con paroniquia de las manos y los pies, en los que los cultivos fúngicos y bacterianos fueron negativos. Los autores interpretaron la paroniquia como un efecto adverso de la lamivudina (3TC), ya que ésta era el único fármaco común a los 12 pacientes en los tres meses previos.

En agosto de ese mismo año, Bouscarat et al<sup>290</sup> comunicaron 42 pacientes con paroniquia y enclavamiento ungueal en el primer dedo de los pies, vistos en el transcurso de 1 año en 2 hospitales franceses. En 28 de los enfermos se asociaba xerosis cutánea intensa. En la mitad de los pacientes (21), estas alteraciones ocasionaban una limitación funcional importante. Atribuyeron estos trastornos al indinavir y llamaron la atención sobre su semejanza con los efectos adversos de los retinoides orales. En 6 de los pacientes, la interrupción del tratamiento con indinavir, por diversos motivos, llevó a la regresión total o parcial de las alteraciones ungueales y cutáneas.

Posteriormente se publicaron numerosos casos de paroniquia de manos<sup>291-293</sup> y pies<sup>291-299</sup> o de enclavamiento de la primera uña de los pies<sup>291,292,294,295,300,301</sup>, que en su mayoría se relacionaron con indinavir<sup>292,293,295,297,300</sup> o lamivudina e indinavir<sup>291,298</sup>, o indinavir y ritonavir<sup>301</sup>, pero también con otros IP diferentes del indinavir, como el

ritonavir<sup>294</sup>. Sibel et al<sup>299</sup> publicaron una serie de 50 casos de paroniquia en pacientes con infección por el VIH, de los que 14 no recibieron lamivudina y 6 no recibieron indinavir (y 4 de esos 6 no recibían ningún IP). Otros fenómenos producidos por los retinoides orales que se han descrito también asociados al tratamiento antirretrovírico son: xerosis cutaneomucosa<sup>290,292,296,297,302-304</sup>, eccema asteatósico<sup>292,297,304</sup>, prurito<sup>297,304</sup>, queilitis descamativa o erosiva<sup>292,296,302,305,306</sup>, rizamiento de cabello previamente liso<sup>307</sup> y alopecia corporal o del cuero cabelludo<sup>302,303,308,309</sup>.

Así, existe cierta confusión en la literatura en cuanto a los fármacos responsables de este cuadro y su concepto nosológico (las alteraciones del pelo y las uñas y la queilitis fueron incluidas en el Primer Congreso Internacional sobre Reacciones Farmacológicas Adversas y Lipodistrofia en el VIH, celebrado en junio de 1999 en San Diego, California, EE.UU., como parte del síndrome de lipodistrofia<sup>310</sup>). Por otra parte, la imputación a un fármaco de fenómenos comunes, como la sequedad cutánea, el prurito o las uñas enclavadas, muchas veces parece arbitraria. Además, la identificación de un antirretrovírico como causa de una toxicodermia es difícil, porque en la actualidad estos fármacos muy raramente se usan en monoterapia.

## 10.2. Epidemiología

No se han publicado estudios que valorasen las características epidemiológicas de este síndrome globalmente considerado. Hay dos estudios<sup>303,311</sup> retrospectivos sobre la relación de la paroniquia y las uñas enclavadas con los antirretrovíricos; en ambos se encontró asociación estadística entre el tratamiento con indinavir y la paroniquia o el enclavamiento de la primera uña de los pies. El estudio prospectivo de Calista y Boochini<sup>297</sup>, diseñado para estudiar los efectos adversos cutáneos del indinavir, sólo incluía pacientes que recibían este medicamento y, por tanto, no evaluó la posible relación del efecto similar a retinoides con los diferentes fármacos. En ese estudio, de 84 pacientes tratados con indinavir que cumplieron el seguimiento, 48 (57,1%) desarrollaron queilitis y 5 (5,9%) inflamación en las uñas de los pies con tejido de granulación hipertrófico.

## 10.3. Patogenia

Es desconocida. La homología molecular entre la región catalítica de la proteasa del VIH-1 (a la que se dirigen los IP) y la proteína citoplásmica fijadora de ácido

retinoico tipo I (CRABP I)<sup>312</sup> ha sugerido que los IP podrían producir un efecto similar al de los retinoides orales por inhibición de proteasas humanas o por interferir el metabolismo de los retinoides a través de la CRABP 1<sup>290,302,312</sup>. Esta hipótesis está apoyada por los resultados de un estudio in vitro reciente<sup>313</sup>, en el que se encontró que el indinavir aumentaba el efecto del ácido retinoico en cultivos celulares, pero no en presencia de CH55, que es otro agonista de los receptores nucleares del ácido retinoico (RAR) que no se une a la CRABP-1. Otros autores<sup>296</sup> han sugerido que el indinavir podría disminuir el metabolismo oxidativo del ácido retinoico por inhibición del sistema enzimático del citocromo P450 3A.

Con relación a los casos de paroniquia atribuida a antirretrovíricos diferentes a los IP, no se han propuesto hipótesis patogénicas.

#### 10.4. Clínica

Las alteraciones ungueales inducidas por fármacos antirretrovíricos que se describen con mayor frecuencia son el enclavamiento de las uñas de los pies con tejido de granulación hipertrófico tipo granuloma piogénico y la paroniquia de las manos y los pies. En ocasiones existen alteraciones de la lámina con reblandecimiento de la misma<sup>297</sup> y distrofia<sup>303</sup>. La mayoría de los autores no menciona si, además de los trastornos ungueales, los pacientes presentaban otros signos o síntomas compatibles con un efecto similar al de los retinoides orales. De igual forma, en publicaciones sobre queilitis<sup>305</sup>, alopecia<sup>308</sup> y rizamiento del cabello previamente liso<sup>307</sup>, que los autores atribuyen al tratamiento antirretrovírico, no se menciona si había otras manifestaciones sugestivas de un efecto retinoide.

El curso de las manifestaciones clínicas durante el tratamiento antirretrovírico y la evolución a largo plazo que siguen los pacientes después de suspender el fármaco sospechoso no están definidos en la literatura, salvo lo publicado como hallazgos preliminares del presente trabajo<sup>292</sup>, que describiremos más adelante.

#### 10.5. Histopatología

El estudio histopatológico en un caso de paroniquia atribuida a 3TC sólo mostró tejido de granulación<sup>289</sup>, al igual que un caso atribuido a indinavir<sup>293</sup> y otros 3 atribuidos a la asociación de ambos fármacos<sup>298</sup>.

La biopsia de 5 pacientes con eccema asteatósico relacionado con indinavir<sup>297,304</sup> mostró en la epidermis acantosis psoriasiforme e hipergranulosis con focos de paraqueratosis y escamo-costras y en la dermis vasodilatación e infiltrados linfocitarios perivascuales.

La biopsia de labio en 6 casos de queilitis exfoliativa relacionada con el tratamiento antirretrovírico de combinación<sup>305</sup> mostró ulceraciones epidérmicas y edema dérmico con infiltrados linfocitarios difusos.

## 10.6. Tratamiento

Se ha referido mejoría de la paroniquia inducida por fármacos antirretrovíricos con antisépticos, antibióticos y corticoides tópicos<sup>291-293</sup>; si hay paroniquia bacteriana aguda sobreañadida es necesaria la administración de antibióticos por vía sistémica<sup>291-293</sup>. El tratamiento quirúrgico se ha empleado con éxito<sup>290,294</sup>, pero las lesiones tienden a recidivar<sup>291,298,293</sup>. El eccema asteatósico mejora con emolientes y corticoides tópicos<sup>304</sup>. No existen estudios sobre la posible eficacia de la vitamina E para tratar o prevenir el efecto retinoide inducido por fármacos antirretrovíricos.

## 11. Miscelánea

Otras numerosas alteraciones ungueales han sido descritas en pacientes infectados por el VIH y en general, consideradas inespecíficas: líneas de Beau<sup>19,20,25,64</sup>, uñas quebradizas y disminución de la velocidad de crecimiento en relación con desnutrición<sup>19,20</sup>, uñas pulidas por rascamiento<sup>19,20,22,314</sup>, hemorragias en astilla<sup>19,20</sup>, lúnulas rojas<sup>19,20,22</sup>, onicosquisis<sup>25</sup>, estriaciones longitudinales<sup>25</sup>, coiloniquia<sup>25</sup>, onicólisis idiopática<sup>64</sup>. Otros posibles hallazgos son onicopatías secundarias a porfiria cutánea tardía y toxicodermias ampollosas<sup>22</sup>, onicofagia<sup>23</sup> y distrofia por tic<sup>23</sup>, alteraciones secundarias a acrodermatitis enteropática por déficit de cinc, sobre todo en niños<sup>22,315-319</sup>, pero también en adultos<sup>320</sup> y otras dermatosis con afectación ungueal, como el eccema<sup>22</sup> y la pitiriasis rubra pilar<sup>321,322</sup>. Se ha publicado un caso de liquen espinuloso generalizado asociado a onicodistrofia extensa<sup>323</sup> y otro de erupción liquenoide diseminada con alteraciones ungueales (adelgazamiento de las láminas con líneas longitudinales y hemorragias en astilla)<sup>324</sup>.

Un enfermo con sida comenzó a experimentar un aumento en la velocidad de crecimiento de las uñas y del pelo del cuero cabelludo y las cejas durante el período de recuperación de una NPC y que se hizo más intenso después de instaurar tratamiento con AZT; el paciente necesitaba cortarse las uñas cada 3 o 4 días<sup>325</sup>.





# **OBJETIVOS**



## Objetivos

1. Describir las características epidemiológicas de una muestra significativa de sujetos infectados por el VIH y la frecuencia general de manifestaciones cutaneomucosas y de cada una de las diagnosticadas.
2. Determinar la frecuencia general de las onicopatías y la de cada una de las onicopatías detectadas.
3. Describir las características clínicas, epidemiológicas y, en su caso, histopatológicas y microbiológicas, de cada enfermedad ungueal. Determinar los parámetros de edad, sexo, tiempo de evolución, factores de riesgo para la adquisición de la infección, situación inmunitaria, estadio clínico, enfermedades asociadas y fármacos recibidos, así como las características fenotípicas de la piel y las enfermedades cutáneas coexistentes.
4. Comparar los pacientes con onicopatías (globalmente consideradas y cada una de las onicopatías estudiadas) con los que no las tenían.
5. Determinar si la ocurrencia y, en su caso, la intensidad de las enfermedades ungueales se correlacionan con el estado inmunitario.
6. Comparar las pruebas empleadas para el diagnóstico de onicomycosis, en cuanto a sus sensibilidad, VPN y propiedades.
7. Determinar si la melanoniquia inducida por AZT tiene valor como marcador de toxicidad medular inducida por dicho fármaco.
9. Definir las características del síndrome de las uñas amarillas asociado a la infección por el VIH.
10. Confirmar la existencia de un efecto similar al de los retinoides orales inducido por los antirretrovíricos, con o sin alteraciones ungueales y determinar el fármaco o los fármacos responsables, su frecuencia y sus características clínicas y epidemiológicas.



# **PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**



Se ha realizado un estudio prospectivo y transversal de 335 pacientes consecutivos diagnosticados de infección por el VIH en la Unidad VIH perteneciente al Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Juan Canalejo de La Coruña.

## **1. Selección de pacientes. Criterios de inclusión y exclusión en el estudio.**

Durante el periodo de realización del estudio se pedía la participación voluntaria en el mismo a los pacientes con infección por el VIH que eran seguidos en la Unidad VIH, sin ningún tipo de selección previa (técnica de muestreo de inclusión de casos consecutivos o muestreo no probabilístico). A los que aceptaban participar se les efectuaba de forma inmediata una exploración dermatológica completa y sistematizada, realizada en la Unidad VIH por uno o dos dermatólogos investigadores, los cuales se desplazaban a las consultas de dicha unidad durante 2 horas a la semana.

Se elaboró una ficha general para la recogida protocolizada de datos, correspondiente a un formulario del programa de base de datos Microsoft Access 97 (figura 1), mediante el cual fueron procesados en un ordenador personal compatible. En la ficha general se consignaron datos de filiación, variables epidemiológicas, datos relativos a la infección por el VIH, parámetros analíticos e inmunitarios, antecedentes de enfermedades y dermatosis previas o asociadas a la infección, los hallazgos de la exploración dermatológica sistematizada y los tratamientos recibidos.

Los pacientes con enfermedades de las uñas fueron sometidos a estudios adicionales y se elaboraron formularios específicos para la recogida protocolizada de datos específicos de dichas enfermedades que no figuraban en el formulario general (figuras 1-8).

## **2. Período de estudio.**

La recogida de datos se llevó a cabo desde enero de 1997 hasta junio de 1999.

### 3. Protocolo general

En el formulario general (figura 1) se recogieron los siguientes datos:

**3.1. Filiación.** Nombre y apellidos del paciente, número de historia clínica, edad, sexo y fecha de inclusión en el estudio.

El número de historia clínica se estableció como clave principal identificadora de cada registro, ya que es un dato específico que no pueden compartir los diferentes pacientes. A través de este campo, que es común a todas las tablas y formularios de la base de datos, el programa puede relacionar las diferentes tablas, permitiendo el análisis conjunto de datos incluidos en campos que pertenecen a distintas tablas o formularios. Así, por ejemplo, los parámetros inmunitarios y de caracterización de la enfermedad por el VIH, que son campos que se encuentran sólo en la ficha o formulario general, se pudieron correlacionar con datos tales como la intensidad de la onicomycosis, que es un campo que se encuentra sólo en el formulario de onicomycosis.

**3.2. Mecanismo de transmisión.** Se hizo constar si había uno o más factores de riesgo.

**3.3 Datos relativos a la infección por el VIH.** Incluían edad de diagnóstico, categoría clínica según la clasificación de los CDC de 1993 y si se cumplían o no los criterios vigentes de definición de caso de sida de los CDC.

**3.4. Parámetros analíticos inmunitarios y de caracterización de la enfermedad por el VIH.** Recuento absoluto de linfocitos T CD4 + circulantes, cociente CD4/CD8, carga vírica expresada en número de copias de ARN del VIH/ml.

**3.5. Otros datos analíticos de interés.** Se recogieron sistemáticamente los resultados de las serologías para el VHB, VHC y sífilis. Adicionalmente, cuando estaban disponibles, se recogieron otros resultados serológicos (CMV, VEB, toxoplasma).



**3.6. Antecedentes clínicos.** Se recogieron mediante la anamnesis de los pacientes y la revisión de las historias clínicas:

- *Enfermedades previas*: enfermedades extracutáneas que tuvo el paciente antes de la adquisición de la infección por el VIH.
- *Enfermedades asociadas*: las enfermedades que desarrolló después de la adquisición de la infección por VIH.
- *Dermatosis previas*: las que tuvo el paciente antes de la adquisición de la infección por VIH.
- *Dermatosis asociadas*: las que desarrolló después de la adquisición de la infección por VIH, sin incluir las que detectamos por vez primera al realizar el presente estudio.

**3.7. Exploración dermatológica sistematizada.** Se examinó de forma protocolizada toda la superficie corporal, incluyendo mucosas bucal y anogenital. Se recogió sistemáticamente si existían alteraciones de los anejos cutáneos (uñas y folículos pilosebáceos), fototipo cutáneo según la clasificación de Fitzpatrick<sup>326</sup>, color del cabello y del iris.

Se registró sistemáticamente cualquier manifestación cutaneomucosa que presentara el paciente en el momento de la exploración. Se realizaron las pruebas complementarias pertinentes para llevar a cabo el diagnóstico correcto de las enfermedades que lo precisaban y se instauró tratamiento para las mismas.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS									
Apellidos			Nombre				Nº Historia		
Edad	Sexo	UDVP	Homosexual	Heterosexual	Hemofilia	Transfusión	Vertical	Otros mecanismos	
Varios mecanismos		Estadio CDC	Caso SIDA	Edad diagnóstico	CD4	CD4/CD8	Carga viral		
Serología VHB					Serología VHC		Serología lúes		
Otras serologías									
Dermatosis previas			Dermatosis asociadas			Enfermedades previas			
Enfermedades asociadas									
Onicopatías	Enfermedades del folículo		Fototipo	Color cabello			Color iris		
Tamaño pestañas	Dermatitis seborreica		Psoriasis	Tatuajes	Periodontitis	Erupción papulosa			
Otras									
AZT (retrovir)	ddl (videx)	ddC (Hivid)	3TC	d4T o stavudina	Saquinavir	Ritonavir (Norvir)	Indinavir (Crixiván)		
Otros fármacos									
Onicopatía 1			Onicopatía 2			Onicopatía 3			

Registro: 336 de 336

Figura 1. Ficha general de recogida de datos (formulario de Microsoft Acces 97)

## 4. Protocolos específicos

A los enfermos en los que se detectó una o varias alteraciones de las uñas se les hicieron estudios adicionales, que incluían una anamnesis y una exploración específicas y la realización de las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico, siendo éste consignado en las celdas denominadas “onicopatía 1, 2 y 3” del formulario general (figura 1). Se elaboraron formularios específicos para la recogida protocolizada de datos propios de determinadas enfermedades ungueales que no figuraban en el formulario general. Se establecieron criterios de diagnóstico y de gravedad.

### 4.1. Pacientes con sospecha clínica de onicomycosis

A los pacientes con signos clínicos sospechosos de onicomycosis se les hicieron las siguientes pruebas: examen directo y cultivos del material obtenido por raspado de las zonas afectas de la lámina ungueal y de los detritos o hiperqueratosis subungueal (siempre que estaban presentes) y examen histológico de recortes ungueales teñidos con PAS. Estas pruebas también fueron realizadas a los pacientes con leuconiquia estriada, xantoniquia sin causa obvia y algunas distrofias, pero no se efectuaron estudios micológicos en las uñas morfológicamente normales ni en las que presentaban alteraciones clínicas no sospechosas de onicomycosis (acropaquias, melanoniquia, verrugas, etc.).

#### 4.1.1. Metodica

##### 4.1.1.1. Recogida de las muestras

La lámina ungueal se frotaba con una gasa embebida en alcohol de 70°. A continuación se realizaban recortes del espesor completo de la lámina en sentido transversal con tijeras estériles, avanzando en sentido proximal. A partir de resultados preliminares establecimos que los recortes tuviesen al menos 1 mm de anchura (anteroposterior) ya que los recortes muy finos, las escamas, los detritos subungueales y el material pulvulento se disgregaban durante el procesamiento. Estos recortes se procesaban para estudio histopatológico. En los casos en los que dispusimos de la lámina ungueal completa, ésta se procesó entera sin efectuar recortes de la misma.

A continuación se volvía a frotar con alcohol de 70° y se raspaba con la hoja fina de las tijeras o una hoja de bisturí del nº 15, según los casos, en la parte afecta de la

lámina lo más proximal posible; esto producía una pequeña molestia al paciente. También se raspaba la hiperqueratosis y los detritos subungueales siempre que estaban presentes. En lesiones tipo OBS se raspaba la superficie dorsal afecta de la lámina con una hoja de bisturí. El material obtenido se procesaba para examen directo y cultivo. Cuando un mismo paciente tenía varias uñas afectadas con diferentes formas clínicas, las muestras procedentes de las diferentes uñas se procesaron separadamente; cuando presentaban la misma forma clínica, se procesaron conjuntamente.

#### **4.1.1.2. Procesamiento para estudio histopatológico**

Seguimos un método descrito por Liu et al<sup>327</sup>, modificado por Unamuno (P. Unamuno Pérez, comunicación personal). Los recortes de lámina ungueal (o, en su caso, la lámina entera) se introducían en una solución acuosa de hidróxido potásico al 20% y se calentaban en una estufa a 60 °C durante 10 minutos, lo que producía su reblandecimiento y permitía el subsiguiente procesamiento según la técnica habitual (fijación en formol al 10%, tallado, deshidratación e inclusión en parafina, obtención de cortes con microtomo, desparafinación, rehidratación y montaje en portaobjetos). Los cortes obtenidos se tiñeron siempre con H&E y PAS y, en algunos casos, con técnicas de plata (Grocott).

#### **4.1.1.3. Examen directo**

▪ **Con KOH.** Una parte de la muestra se colocaba sobre un portaobjetos, se disgregaba con unas pinzas, se depositaba sobre ella una gota de solución acuosa de KOH al 20%, se cubría con un cubreobjetos (que se presionaba repetidamente para facilitar la disociación del material) y se calentaba suavemente con la llama de un mechero.

▪ **Con tinta Parker.** Con otra parte de la muestra se procedía como anteriormente, pero utilizando una solución en la que al hidróxido potásico usado como disgregante se añadía tinta Parker como colorante y glicerina como conservante<sup>328,329</sup>, según la siguiente fórmula, de Rebell y Taplin modificada por Crespo<sup>328</sup>:

KOH .....	10 gr
Glicerina .....	10 gr
Tinta Parker® azul-negra .....	50 ml
Agua destilada.....	40 ml

Las preparaciones así obtenidas se examinaban diariamente con un microscopio óptico ordinario hasta la observación de elementos fúngicos o hasta su deterioro.

#### **4.1.1.4. Procesamiento para cultivo**

Cada muestra se sembró en una placa de agar Sabouraud con cloramfenicol (BIO-RAD, Francia) y una placa de agar Sabouraud con cloramfenicol y cicloheximida (Agar Mycobiotic; BIO-RAD, Francia). Las muestras se colocaron directamente sobre la superficie del agar presionando ligeramente, para ponerlas en contacto con el medio, sobre varios puntos de inoculación. Los cultivos se incubaron a 30°C durante 30 días antes de considerarlos negativos.

#### **4.1.2. Recogida sistemática de datos (figura 2) y criterios de evaluación clínica y terapéutica**

En el formulario “sospecha de onicomycosis” del programa de base de datos Microsoft Acces 97 se registraron diversos datos de forma protocolizada (figura 2):

**4.1.2.1. Datos de identificación.** Apellidos, nombre y nº de historia.

**4.1.2.2. Onicomycosis confirmada. Definición.** Se consideró onicomycosis confirmada cuando alguna de las pruebas diagnósticas (que se realizaron a pacientes con sospecha clínica) fue positiva. El resultado de cada una de las diferentes pruebas diagnósticas fue establecido sin conocer los resultados de las demás. Con objeto de evitar falsos positivos, la presencia de esporas en el examen directo y en la tinción con PAS de recortes no se consideró diagnóstica en ausencia de elementos filamentosos.

**4.1.2.3. Datos clínicos.** En el campo “clínica” se describieron los signos presentes (xantoniquia, leuconiquia, onicólisis, hiperqueratosis subungueal); en las casillas correspondientes se consignó el tiempo de evolución de la onicomycosis referido por el paciente, la extensión (número de uñas afectas), la intensidad y las formas clínicas. La intensidad se midió en una escala semicuantitativa según los siguientes criterios:

- 1 (leve): afectación parcial de la lámina.
- 2 (moderada): afectación total sin desestructuración.
- 3 (grave): ODT

► En cada paciente se consideró la uña con mayor intensidad. Si la onicomycosis era leve pero evolucionaba rápidamente, o a pesar del tratamiento, a una forma intensa, la clasificación inicial del caso como leve se modificaba a moderado o grave.

**4.1.2.4. Datos micológicos.** Resultados de las pruebas diagnósticas y agentes cultivados.

**4.1.2.5. Seguimiento y cumplimiento.** Todos los pacientes con sospecha de onicomicosis fueron citados para revisión en el plazo de 2 semanas a 1 mes para darles el resultado de las pruebas realizadas. Todos los pacientes con onicomicosis confirmada fueron citados para revisiones mensuales, con objeto de valorar la respuesta al tratamiento y detectar la aparición de posibles efectos adversos. El grado de cumplimiento se evaluó según el número de consultas de revisión que efectuaron los pacientes (consignado en el campo “seguimiento”).

**4.1.2.6. Tratamiento.** A los pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de onicomicosis se les ofreció tratamiento. Si el examen directo o el estudio histopatológico de recortes ungueales eran positivos, no se esperaba al resultado del cultivo para iniciar el tratamiento. Los casos de OBS fueron tratados tópicamente (una aplicación semanal de laca de amorolfina), excepto un caso que tenía simultáneamente OSD y ODT. Las demás formas de tiña ungueal fueron tratadas con terbinafina oral 250 mg/d y amorolfina tópica una aplicación semanal.

La curación fue valorada clínicamente, no se efectuaron estudios micológicos de control. El tratamiento tópico de los casos de OBS se mantuvo hasta su curación. El tratamiento de otras formas de tiña ungueal se mantuvo como mínimo 3 meses; a partir de los 3 meses, la continuación del tratamiento se decidió según la respuesta clínica. Se registró la duración del tratamiento y la aparición de recidivas (figura 2).

La detección de posibles efectos adversos del tratamiento se efectuó mediante una anamnesis dirigida (se les preguntaba específicamente por molestias gástricas y disgeusia) y revisión de las historias clínicas (búsqueda de alteraciones de las pruebas hepáticas en los análisis que realizan periódicamente).

**4.1.2.7. Otros datos.** En el campo “comentarios” se consignaron los datos de interés que no figuraban en los otros campos.

**Sospecha de onicomicosis**

## SOSPECHA DE ONICOMICOSIS

Apellidos		Nombre		Historia	Onicomicosis confirmada
					<input type="checkbox"/>
Tinea pedis	Nº de uñas	Intensidad	Evolución	Afectación de manos	
Clínica					
OSD	ODT	OSP	OBS	PD	PC
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cultivo		Agente		TP	PAS
Fecha		Fotos			
Tratamiento	Oral	Tópico	Quirúrgico	Fármacos	Duración
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Resultado		Recidivas		Seguimiento	
Comentarios					

Registro: 14 64 de 64

**Figura 2.** Formulario empleado para el registro y procesamiento de los datos en los casos clínicamente sospechosos de onicomicosis

## 4.2. Verrugas periungueales

Se elaboró un formulario para la recogida protocolizada y procesamiento informático de los datos (figura 3).

## 4.3. Onicopatía psoriásica

El diagnóstico se estableció clínicamente. Se registraron de forma sistemática los datos clínicos mediante el formulario correspondiente de la base de datos (figura 4).

**VERRUGAS PERIUNGUEALES**

Apellidos  Nombre  Historia  Verrugas ☐

Manos ☐ Pies ☐ Nº de uñas  Verrugas  CA  P bowenoid

Comentarios:

Registro:  9  de 9

Figura 3. Formulario para los casos con verrugas periungueales

**ONICOPATÍA PSORIÁSICA**

Apellidos  Nombre  Historia

onicopatía ☐ Manos ☐ Pies ☐ Piqueteado ☐ Onicólisis ☐ Xantoniquia ☐ Hiperqueratosis subungueal ☐

Nº de uñas  Uñas afectas:  Perionixis ☐ Afectación cutánea simultánea ☐

Comentarios

Registro:  9  de 9

Figura 4. Formulario para los casos con onicopatía psoriásica



#### 4.4. Melanoniquia

Como con otras onicopatías, se empleó un formulario específico (figura 5). En las celdas “medicación actual” y “medicación previa” se consignaron los fármacos que recibía el paciente y los que había recibido en el último año.

Con objeto de determinar si la presencia de melanoniquia inducida por AZT pudiera ser un marcador clínico de mielodepresión producida por dicho fármaco, en todos los pacientes que tomaron AZT se registraron los siguientes valores del hemograma: Hb, eritrocitos, VCM, leucocitos, plaquetas y VPM. Posteriormente se compararon estadísticamente estos parámetros entre los pacientes con melanoniquia inducida por AZT y los pacientes que tomaron AZT y no desarrollaron melanoniquia inducida por AZT.

MELANONQUIA									
Apellidos		Nombre		Historia		Por AZT			
AZT simultáneo		Tiempo del tratamiento		Pigmentación mucosa		Mucosas afectas			
Melanoniquia				Pigmentación cutánea		Piel afecta			
Nº uñas afectas		Manos		Pies		Uñas afectas:			
Longitudinal		Transversa		Difusa		Pigmentación sin melanoniquia			
Hb		eritrocitos		VCM		leucocitos		plaquetas	
VPM:		Fecha		Causa					
Medicación previa:					Medicación actual:				
Comentarios									

Registro: 36 de 36

Figura 5. Formulario para los casos con melanoniquia

## 4.5. Xantoniquia

En la figura 6 se muestra el formulario específico empleado. En la celda “signos asociados” se consignaron las anomalías ungueales concurrentes, como onicólisis y paquioniquia. En la casilla “presentación” se hizo constar si la xantoniquia fue el signo de presentación de la onicopatía causante de la misma (por ejemplo, onicomicosis sin otros signos relevantes de sospecha).

A todos los pacientes con xantoniquia sin otra causa obvia (como tabaquismo), se les hicieron pruebas para el diagnóstico de onicomicosis, según la metodología previamente referida en el apartado 4.1. Los pacientes con resultados positivos se clasificaron como xantoniquia causada por onicomicosis confirmada. Los casos con resultados micológicos negativos y que no se atribuyeron a otras causas, como psoriasis, onicodistrofias traumáticas u otras, se englobaron bajo la denominación de xantoniquia no filiada (casilla “idiopática” de la figura 6). Como uno de los objetivos de este estudio era caracterizar la entidad “uñas amarillas asociadas a la infección por el VIH” y su relación con el síndrome de las uñas amarillas, realizamos un estudio clínico y epidemiológico de los pacientes, un seguimiento de los mismos y un estudio estadístico comparativo con los enfermos que no tenían xantoniquia no filiada, con especial atención a las enfermedades sistémicas asociadas.

**XANTONIQUEIA**

Apellidos: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_ Historia: \_\_\_\_\_ Xantoniquia: ☐

Manos: ☐ Pies: ☐ N° de uñas: \_\_\_\_\_ Distal: ☐ Total: ☐ PAS: \_\_\_\_\_ Tinea pedis: ☐ Evolución: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Signos asociados: \_\_\_\_\_ Presentación: ☐ Por tabaco: ☐ Por onicomicosis: ☐ Por psoriasis: ☐ Por otras: \_\_\_\_\_ Idiopática: ☐

Comentarios: \_\_\_\_\_ Estudio micológico: ☐

Registro: 76 de 76

**Figura 6. Formulario para los casos con xantoniquia**

## 4.6. Leuconiquias

A los pacientes con leuconiquia verdadera se les hicieron pruebas para el diagnóstico de onicomicosis, según los procedimientos explicados previamente. Para la recogida sistemática y procesamiento de los datos se utilizó el formulario "leuconiquias", que se muestra en la figura 7 y que aplicó también a los pacientes con leuconiquia aparente.

The image shows a screenshot of a medical form titled "LEUCONQUIAS" within a window titled "Leuconiquia total". The form contains several input fields and checkboxes. At the top, there are fields for "Apellidos", "Nombre", "Historia", and a checkbox labeled "Leuconiq". Below these are checkboxes for "Micótica", "Aparente", "Uñas mitad y mitad", and "Uñas de Terry", followed by a text field for "Alteraciones asociadas". Further down, there are checkboxes for "Manos" and "Pies", and a text field for "Nº uñas:". At the bottom left is a "Comentarios" text area. The bottom of the window shows a status bar with "Registro: 16 de 16" and navigation icons.

**Figura 7. Formulario para los casos con leuconiquia verdadera y con leuconiquia aparente**

## 4.7. Eritema periungueal

Como criterios diagnósticos del eritema periungueal o síndrome de los dedos rojos, consideramos que debía ser persistente y no debía haber alteraciones inflamatorias asociadas ni enfermedades que cursan con eritema periungueal, como la psoriasis o las paroniquias.

## 4.8. Acropaquias

A los pacientes con acropaquias se les realizaron radiografías de tórax y de manos y determinación de hormonas tiroideas.

## **4.9. Paroniquia**

A los pacientes con paroniquia se les efectuaron estudios micológicos y bacteriológicos, con la siguiente metódica:

### **4.9.1. Recogida de las muestras**

Con un hisopo se frotaba el material exudativo, si existía, y los tejidos inflamados y se remitía en medio de Stuart al Servicio de Microbiología para cultivos fúngicos y bacterianos. En ausencia de cutícula y si el paciente toleraba las molestias, se introducía la hoja fina de unas tijeras estériles por debajo de los pliegues ungueales para retirar muestras. Si había descamación cutánea periungueal, se raspaba con una hoja de bisturí del nº 15. Las escamas y los detritos para estudio micológico se remitieron al Servicio de Microbiología en placas de Petri. Si había afectación de la lámina ungueal se procedía según la metódica detallada en el apartado 4.1.

### **4.9.2. Estudio micológico**

Una pequeña cantidad de muestra se utilizó para examen directo utilizando el colorante Calcofluor White 0,1% (Sigma Chemical Company; San Luis, Misuri) y observando las preparaciones con un microscopio de fluorescencia. El resto de la muestra se cultivó en medios para aislamiento de hongos, siguiendo la misma metódica que se refirió anteriormente (apartado 4.1).

### **4.9.3. Estudio bacteriológico**

Las muestras se sembraron en agar sangre, agar McConkey y caldo tioglicolato. Los medios se incubaron en estufa a 37 °C en aire, hasta la aparición de crecimiento bacteriano o hasta un máximo de 5 días hasta ser consideradas negativas. La identificación de los aislamientos y la determinación de su sensibilidad a los antibióticos se realizó siguiendo los procedimientos habituales del laboratorio.

## **4.10 Efecto retinoide**

Estudiamos la asociación estadística de los fármacos que recibían los pacientes con diversos datos clínicos que pudieran ser manifestaciones de un efecto similar al de los retinoides orales y que puede ocasionar alteraciones ungueales, principalmente paroniquia. Se evaluaron los siguientes datos: 1) xerosis cutánea con o sin eccema asteatósico, 2) queilitis descamativa o fisurada (excluyendo queilitis angular, blastomicética y herpética), 3) paroniquia no atribuida a otras causas (psoriásica,

micótica, irritativa), 4) uñas enclavadas 5) alopecia, 6) prurito sine materiae y 7) prurigo y excoriaciones por rascamiento. Definimos efecto retinoide probable cuando estaban presentes dos o más de estos datos (excluyendo prurito y prurigo), junto con una relación temporal con el tratamiento antirretrovírico referida por el enfermo. Se elaboró un formulario específico (figura 8) para el procesamiento de los datos y se compararon las variables epidemiológicas e inmunológicas entre los pacientes con y sin efecto retinoide.

**EFECTO SILMILAR A RETINOIDES**

**EFECTO RETINOIDE**

Apellidos:  Nombre:  Historia:  Efecto retinoide: ☐

Fecha:

Queilitis: ☐ Xerosis: ☐ Eccema asteatósico: ☐ Prurito: ☐ Prurigo/Excoriaciones: ☐

Alopecia: ☐ Paroniquia: ☐ Uñas enclavadas: ☐ Otros: ☐

Tiempo:

Comentarios:

Registro: 52 de 52

**Figura 8.** Formulario para los casos con fenómenos similares a los efectos de los retinoides orales. En la celda “Tiempo” se consignó el transcurrido (en meses) entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones.

## 5. Análisis estadístico

### 5.1. Estadística descriptiva

Para las variables cualitativas se calcularon los correspondientes porcentajes con la estimación de su intervalo de confianza con seguridad del 95%. Para las variables cuantitativas se calcularon las medidas habituales de centralización y dispersión (media, mediana, rango y desviación típica).

### 5.2. Estadística inferencial

Tras determinar la normalidad o no de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov y la homoscedasticidad entre variables con la prueba de Levene, se utilizó para la comparación de medias la *t* de student de datos independientes o el test de Mann-Whitney según procediese. Para la comparación de variables cuantitativas de más de dos grupos se utilizó el test de Kruskal-Wallis. La asociación entre variables cualitativas se valoró mediante el estadístico chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y la estimación del *odds ratio* y su intervalo de confianza con seguridad del 95%. Para estudiar la asociación entre variables ordinales se utilizó la *d* de Somer.

Identificadas las variables que en los análisis univariados se asociaban o no a la presencia de las onicopatías estudiadas, se realizaron análisis multivariantes mediante regresión logística, utilizando como variable dependiente la presencia o no de la onicopatía estudiada y como covariables las demás.

La capacidad diagnóstica de las distintas pruebas empleadas para el diagnóstico de onicomycosis se evaluó mediante el cálculo de su sensibilidad y valor predictivo negativo, junto con sus correspondientes intervalos de confianza con seguridad del 95%.

Se consideró que había asociación estadísticamente significativa cuando el nivel de significación  $\alpha$  era  $P < 0,05$ . Los tests estadísticos han sido con un planteamiento bilateral.

El análisis se realizó con los programas estadísticos SPSS 10.0 y Epi Info 6.04 en un ordenador compatible. Los datos fueron transferidos desde la base de datos de Acces a una matriz de datos de SPSS, previa codificación numérica de las variables cualitativas. Los gráficos fueron elaborados con los programas SPSS 10.0 y Microsoft Power Point 97.

# RESULTADOS





# 1. Características generales de la muestra

## 1.1. Sexo

El 65,97% (221) eran varones y el 34,03% (114) eran mujeres (gráfico 1 y tabla 3). La razón de masculinidad (cociente V/M) fue 1,94. Es decir, la infección por el VIH en nuestra serie es casi 2 veces más frecuente en varones que en mujeres.

### Distribución por sexos

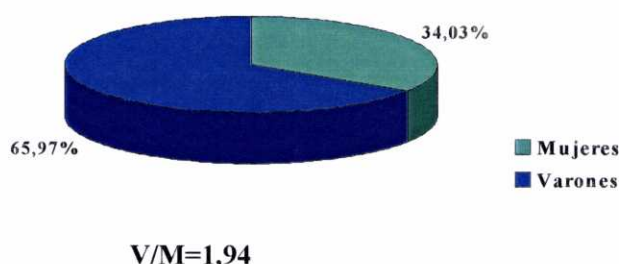


Gráfico 1

## 1.2. Edad

El rango de edades abarcó desde los 3 (en un caso de transmisión vertical) hasta los 75 años (en un caso de transmisión heterosexual). La edad media fue 34,25 años, con una desviación típica de 8,18 años y una mediana de 33 años. (Tabla 3).

La distribución por grupos etarios se muestra en el gráfico 2, en el que se aprecia que la gran mayoría (tres cuartas partes) de los pacientes se encuentra entre los 25 y los 40 años de edad.

La edad de los pacientes variaba significativamente ( $P = 0,000$ ) según el factor de riesgo. Así, cuando la infección por el VIH fue adquirida por transmisión sexual, la edad media fue de 39 años (38,77 en homosexuales y 39,36 en heterosexuales), mientras que en los UDVP fue de 32 años y en los hemofílicos de 26. Además, entre los pacientes mayores de 50 años no hubo ningún caso de UDVP y en todos ellos (100%) la vía de transmisión fue sexual (homosexual y heterosexual).

## Distribución por edades

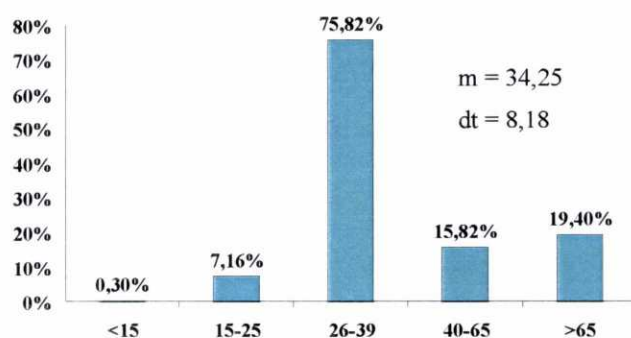


Gráfico 2

### 1.3. Edad de diagnóstico

En 290 (86,57%) de los 335 casos se pudo determinar la edad del paciente en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH. El rango abarcó desde el primer año de vida en un caso de transmisión vertical hasta los 73 años en un caso de transmisión heterosexual. La media fue de 28,03 años, la desviación típica 9,62 años y la mediana 26 años (tabla 3). La edad media de diagnóstico varió significativamente ( $P = 0,000$ ) según el factor de riesgo: 16 años en los hemofílicos, 25 años en los UDVP y 34 años en los casos de transmisión sexual (34,42 en homosexuales y 34,61 en heterosexuales).

### 1.4. Tiempo de evolución de la enfermedad por el VIH/tiempo transcurrido desde el diagnóstico

Excepto en un caso de transmisión vertical y en una paciente UDVP activa, que se hacía determinaciones serológicas periódicas para el VIH, no se pudo establecer el tiempo de evolución, por desconocer el momento exacto en que se produjo la infección. Por ello, utilizamos el tiempo transcurrido desde el diagnóstico como parámetro indicativo de tiempo de evolución. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico fue de 6,07 años, con una desviación típica de 4,06 y una mediana de 6. El rango abarcó de 0 a 18 años. El 10,69% fue diagnosticado menos de 1 año antes de iniciar su participación en el estudio.

No se encontró asociación estadística entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la tasa de linfocitos T CD4 +, la carga vírica y con el ser o no caso de sida.

### 1.5. Factores de riesgo

Consideramos separadamente los factores de riesgo en los varones y en las mujeres, porque la homosexualidad y la hemofilia son factores específicos de los varones. Aunque hay referidos en la literatura<sup>330,331</sup> casos anecdóticos de transmisión de la infección por el VIH mediante relaciones homosexuales entre mujeres (se cree que a través del contacto buco-genital<sup>330,331</sup>), carecen de relevancia epidemiológica. En la tabla 3 y en los gráficos 3 y 4 se muestra la distribución por factores de riesgo en los varones y en las mujeres. Se aprecia un claro predominio del factor de riesgo UDVP. En el 3,62% de los varones (8 casos) y en el 0,88% de las mujeres (un caso) el factor de riesgo era desconocido o no fue reconocido por los enfermos. Estaban presentes simultáneamente varios factores de riesgo en el 3,16% de los varones y en el 5,26% de las mujeres. Excluyendo a los hemofílicos, no hubo otros casos atribuidos a la transfusión de sangre o hemoderivados.

#### Factores de riesgo en varones

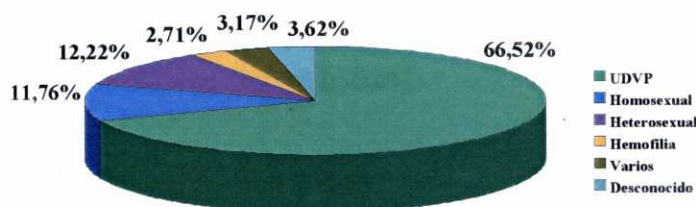


Gráfico 3

## Factores de riesgo en mujeres

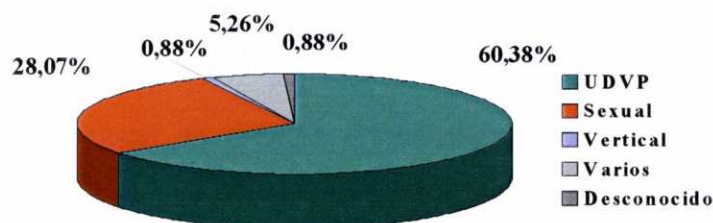


Gráfico 4

### 1.6. Categoría de los CDC y caso de sida.

La distribución de los pacientes según la clasificación en categorías de los CDC se muestra en el gráfico 5 y en la tabla 3. El 54,75% cumplía criterios de caso de sida, y el 45,23% no los cumplía.

### Distribución por categorías

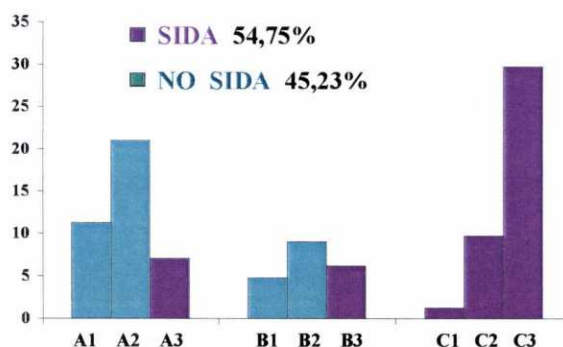


Gráfico 5

### 1.7. Linfocitos T CD4 +, cociente CD4/CD8 y carga vírica (Tabla 3)

La tasa media de linfocitos T CD4+ fue, en el momento en que los pacientes iniciaron su participación en el estudio, de 326,33/ $\mu$ l, con una desviación típica de 254,45 y una mediana de 272. El rango abarcó de 1 a 1.589 células/ $\mu$ l.

El cociente medio CD4/CD8 fue 0,36 (normal >1), con una desviación típica de 0,29 y una mediana de 0,30. El rango abarcó desde 0,01 a 2,15.

La carga vírica media fue de 8.418,58 copias de ARN-VIH/ml, con una desviación típica de 180.450,21 y una mediana de 11.235. El rango abarcó desde  $\leq 200$  a



$\geq 750.000$  copias (límites de discriminación del método de detección por reacción en cadena de la polimerasa).

### **1.8. Otros datos analíticos y clínicos**

En las tablas 3, 4 y 5 se resumen las características generales de la muestra, en cuanto a las variables epidemiológicas y factores pronósticos previamente considerados (tabla 3), así como en cuanto a antecedentes clínicos de interés, enfermedades generales asociadas, antecedentes de dermatosis previas al diagnóstico de la infección por el VIH, dermatosis asociadas previas a la iniciación del presente estudio (tabla 4) y serologías relevantes (tabla 5).

En la tabla 6 se muestran los tratamientos que recibían los pacientes en el momento de iniciar su participación en el estudio. El 69% recibía antirretrovíricos y el 49,25% recibía TARGA. Los pacientes que recibían TARGA tenían una tasa media de linfocitos T CD4 + más baja que los que no la recibían (282,58 CD4/ $\mu$ l y 369,80 CD4/ $\mu$ l respectivamente). Esta diferencia fue significativa ( $t$  de Student = 3,02  $P$  = 0,030).

Los porcentajes expresados entre paréntesis en las tablas de resultados están siempre referidos al número de casos válidos para cada evento considerado y no al número total de casos.

**TABLA 3**  
**Descripción de la muestra de pacientes con infección por el VIH, según sus**  
**variables epidemiológicas, marcadores biológicos y clasificación**

	n	(%)	media	(dt)	mediana	min-max	IC 95%
<b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS</b>							
<b>Edad</b>	335		34.25	(8,18)	33	3-75	
<b>Edad diagnóstico</b>	290		28.06	(9,62)	26	1-73	
<b>Sexo</b>	335						
Varón	221	(65,97%)					60,6-71
Mujer	114	(34,03%)					29-39,4
<b>Mecanismo de transmisión (♂)</b>	221						
UDVP	154	(69,68%)					63,09-75,57
Homosexual	27	(12,21%)					8,34-17,44
Heterosexual	33	(14,93%)					10,64-20,48
Hemofilia	6	(2,71%)					1,11-6,09
Transfusión	0						0-2,13
Vertical	0						0-2,13
Varios	7	(3,17%)					1,39-6,69
Desconocido	8	(3,62%)					1,69-7,27
<b>Mecanismo de transmisión (♀)</b>	114						
UDVP	80	(70,17%)					60,77-78,19
Heterosexual	38	(33,33%)					24,95-42,86
Transfusión	0						0-4,06
Vertical	1	(0,88%)					0,05-5,5
Varios	1	(5,26%)					0,05-5,5
Desconocido	1	(0,88%)					0,05-5,5
<b>MARCADORES Y CLASIFICACIÓN</b>							
<b>CD 4</b>	303		326,33	(254,45)	272	1-1589	
<b>CD4/CD8</b>	239		0,36	(0,29)	0,3	0,01-2,15	
<b>Carga vírica</b>	293		84818	(180450)	11235	≤200-≥750000	
<b>Categoría CDC</b>	310						
A1	35	(11,29%)					8,09-15,48
A2	65	(20,97%)					16,66-26,01
A3	22	(7,1%)					4,60-10,69
B1	15	(4,84%)					2,83-8,02
B2	28	(9,03%)					6,19-12,93
B3	19	(6,13%)					3,83-9,56
C1	4	(1,29%)					0,41-3,5
C2	30	(9,68%)					6,73-13,66
C3	92	(29,68%)					24,71-35,15
<b>Caso de sida</b>	316						
Sí	173	(54,75%)					49,08-60,30
No	143	(45,23%)					39,70-50,92

TABLA 4

**Enfermedades extracutáneas asociadas, dermatosis previas al diagnóstico de la infección por VIH y dermatosis asociadas previas al inicio del estudio**

	n	(%)	IC 95%
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>	257	(79,32%)	(74,42-83,52)
Tuberculosis	106	(33,23%)	(28,14-38,73)
Toxoplasmosis	13	(4,01%)	(2,24-6,93)
Hepatitis por VHB	26	(8,02%)	(5,41-11,68)
Hepatitis por VHC	50	(15,43%)	(11,77-19,94)
Otras hepatopatías	20	(6,17%)	(3,91-9,52)
NPC	28	(8,64%)	(5,92-12,38)
Otras neumonías o no filiadas	27	(8,33%)	(5,66-12,03)
Candidosis esofágica	7	(2,16%)	(0,95-4,59)
Candidosis sistémica	3	(0,93%)	(0,24-2,91)
Infecciones por CMV	5	(1,54%)	(0,57-3,77)
Otras	84	(25,93%)	(21,31-31,12)
<b>DERMATOSIS PREVIAS</b>	28	(8,36%)	(5,6-11,8)
Psoriasis	5	(1,49%)	(0,5-3,4)
Herpes zóster	5	(1,49%)	(0,5-3,4)
Herpes simple	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Candidosis	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Sífilis	6	(1,79%)	(0,7-3,8)
Eccema	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Tiña	1	(0,3%)	(0-1,6)
Otras	9	(2,69%)	(1,2-5)
<b>DERMATOSIS ASOCIADAS</b>	169	(50,45%)	(45-55,9)
Herpes simple	18	(5,37%)	(3,2-8,4)
Herpes zóster	39	(11,64%)	(8,4-15,6)
Infecciones por VPH	23	(6,86%)	(4,4-10,1)
LVO	4	(1,19%)	(0,3-3)
<i>Molluscum</i>	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Candidosis oral	66	(19,7%)	(15,6-24,4)
Candidosis genital	4	(1,19%)	(0,3-3)
<i>Tinea pedis</i>	5	(1,49%)	(0,5-3,4)
Otras tiñas	4	(1,19%)	(0,3-3)
Pitiriasis versicolor	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Tuberculosis	1	(0,3%)	(0-1,6)
Otras bacterianas	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Escabiosis	6	(1,79%)	(0,7-3,8)
Dermatitis seborreica	18	(5,37%)	(3,2-8,4)
Otros eccemas	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Sífilis	8	(2,39%)	(1-4,6)
Otras ETS	5	(1,49%)	(0,5-3,4)
Toxicodermias	6	(1,79%)	(0,7-3,8)
Vasculitis	1	(0,3%)	(0-1,6)
Sarcoma de Kaposi	3	(0,9%)	(0,2-2,6)
Otros tumores	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Aftas	8	(2,39%)	(1-4,6)
Prurigo	1	(0,3%)	(0-1,6)
Prurito	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Xerosis	1	(0,3%)	(0-1,6)
Psoriasis	4	(1,19%)	(0,3-3)
Foliculitis	1	(0,3%)	(0-1,6)
Foliculitis candidósica	1	(0,3%)	(0-1,6)
Hidradenitis	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Rosácea	3	(0,9%)	(0,2-2,6)
Otras	1	(0,3%)	(0-1,6)

**TABLA 5**  
**Serologías relevantes**

SEROLOGÍAS	n	(%)	IC 95%
<b>VHB</b>			
Total	173		
Negativo	52	(30,1%)	(23,3-37,5)
Positivo	13	(7,5%)	(4,1-12,5)
Infección pasada	108	(62,4%)	(54,7-69,7)
<b>VHC</b>			
Total	187		
Negativo	51	(27,3%)	(21-34,2)
Positivo	136	(72,7%)	(65,7-79)
<b>Sífilis</b>			
Total	137		
Negativo	111	(81%)	(73,4-87,2)
Positivo	3	(2,2%)	(0,4-6,3)
Falso positivo	17	(12,4%)	(7,4-18,7)
Infección pasada	6	(4,4%)	(1,79-9,7)

**TABLA 6**  
**Fármacos que recibían los pacientes**

	n	(%)	IC 95%
Ningún fármaco	75	(22,38%)	(18-27,2)
<b>Antirretrovíricos</b>			
Total pacientes en tto	231	(68,96%)	(63,96-73,90)
Un fármaco	6	(1,79%)	(0,73-4,05)
Dos fármacos	60	(17,91%)	(14,04-22,53)
Tres fármacos	140	(41,79%)	(36,49-47,29)
Más de tres fármacos	25	(7,46%)	(4,9-10,8)
TARGA	165	(49,25%)	(43,79-54,73)
AZT	93	(27,76%)	(23-32,9)
ddI	82	(24,48%)	(20,04-29,51)
ddC	30	(8,96%)	(6,1-12,5)
3TC	130	(38,8%)	(33,5-44,2)
d4T	139	(41,49%)	(36,2-46,99)
Saquinavir	33	(9,85%)	(6,9-13,5)
Ritonavir	25	(7,46%)	(4,9-10,8)
Indinavir	74	(22,09%)	(17,8-26,9)
Nelfinavir	29	(8,65%)	(5,97-12,33)
Nevirapina	17	(5,07%)	(3-8)
Efavirenz	3	(0,9%)	(0,2-2,6)
<b>Otros fármacos</b>			
Pacientes en tto	124	(37,01%)	(31,8-42,4)
Antibióticos	39	(11,64%)	(8,4-15,6)
Tuberculostáticos	32	(9,55%)	(6,6-13,2)
Metadona	36	(10,75%)	(7,6-14,6)
Antivíricos	28	(8,36%)	(5,6-11,8)
Antifúngicos	9	(2,69%)	(1,2-5)
Primetamina	3	(0,9%)	(0,2-2,6)
Sulfadiazina	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Psicofármacos	9	(2,69%)	(1,2-5)
Retinoides	3	(0,9%)	(0,2-2,6)
Anticonvulsivantes	7	(2,09%)	(0,8-4,2)
Otros	20	(5,97%)	(3,7-9,1)



## 2. Frecuencia de las alteraciones cutaneomucosas

Las alteraciones cutaneomucosas asociadas a la infección por el VIH han sido objeto de numerosos estudios y las características clínicas y epidemiológicas de muchas de ellas están bien establecidas. En el presente trabajo nos ocupamos sólo de las enfermedades de las uñas. No obstante, dado que la mayoría de dichos estudios fue realizada sobre poblaciones de pacientes en los que el factor de riesgo predominante era la homosexualidad y en la época anterior a la disponibilidad de la TARGA y nuestros pacientes eran mayoritariamente UDVP y recibían TARGA, consideramos de interés reseñar la frecuencia global de las manifestaciones cutaneomucosas y la frecuencia particular de las más relevantes.

Mediante la exploración dermatológica se detectaron manifestaciones cutaneomucosas en 327 pacientes (97,61%) (gráfico 6 y tabla 7). En 326 pacientes (97,31%) se detectaron en el momento de iniciar su participación en el estudio y en una paciente (0,3%), que no presentaba enfermedades cutáneas inicialmente, con posterioridad. Sólo en 8 casos (2,39%) no se apreciaron alteraciones cutaneomucosas; 3 de ellos tenían antecedentes de dermatosis asociadas a la infección por el VIH previas a su participación en el estudio (herpes simple, candidosis oral y prurigo, respectivamente).

La enfermedad periodontal fue la manifestación más prevalente, afectando a algo más de la mitad de los pacientes (50,75%), seguida por la dermatitis seborreica (43,28%) y los tatuajes artísticos (41,19%) (gráfico 6 y tabla 7), mientras que el SK (1,5%), las vasculitis (0,6%) y las ETS (0,6%) fueron diagnósticos infrecuentes.

## Prevalencia de manifestaciones cutaneomucosas

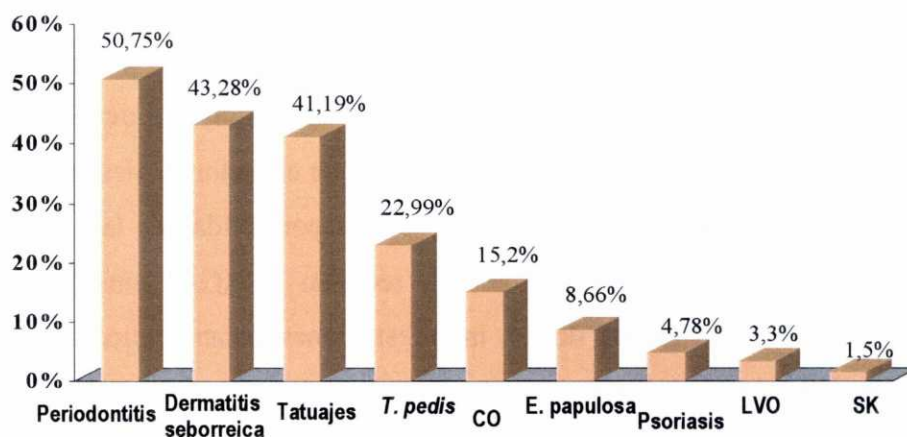


Gráfico 6

E. = erupción

**TABLA 7**  
**Manifestaciones cutaneomucosas observadas**  
**en los pacientes durante el estudio**

	n	(%)	IC 95%
Tener dermatosis actual	335		
Si	327	(97,61%)	(95,3-99)
No	8	(2,39%)	(1-4,6)
Enfermedades de los anejos	224	(66,87%)	(61,5-71,8)
<b>Onicopatías</b>	156	(46,57%)	(41,15-52,07)
Enfermedades del folículo	117	(34,92%)	(29,8-40,3)
Otras dermatosis			
Dermatitis seborreica	145	(43,28%)	(37,9-48,8)
Psoriasis	16	(4,78%)	(2,85-7,8)
Tatuajes	138	(41,19%)	(35,9-46,7)
Periodontitis	170	(50,75%)	(45,2-56,2)
Erupción papulosa	29	(8,66%)	(5,9-12,2)
Herpes simple	18	(5,37%)	(3,2-8,4)
Herpes zóster/varicela	13	(3,88%)	(2,1-6,5)
Verrugas vulgares	28	(8,36%)	(5,6-11,8)
Verrugas planas	13	(3,88%)	(2,1-6,5)
Condilomas acuminados	21	(6,27%)	(3,9-9,4)
Papulosis bowenoide	7	(2,09%)	(0,8-4,2)
Otras lesiones por VPH	1	(0,3%)	(0-1,6)
LVO	11	(3,28%)	(1,6-5,8)
<i>Molluscum</i>	10	(2,98%)	(1,4-5,4)
Bacterianas	6	(1,79%)	(0,7-3,8)
Candidosis oral	51	(15,22%)	(11,5-19,5)
Candidosis genital	1	(0,3%)	(0-1,6)
Otras candidosis	3	(0,9%)	(0,2-2,6)
<i>Tinea pedis</i>	78	(23,28%)	(18,93-28,25)
<i>Tinea cruris</i>	6	(1,79%)	(0,7-3,8)
Otras tiñas	7	(2,09%)	(0,8-4,2)
Pitiriasis versicolor	12	(3,58%)	(1,9-6,2)
Escabiosis	9	(2,69%)	(1,2-5)
Sífilis	1	(0,3%)	(0-1,6)
Otras ETS	1	(0,3%)	(0-1,6)
Vasculitis	2	(0,6%)	(0,1-2,1)
Toxicodermias exantemáticas	20	(5,97%)	(3,8-9,2)
Sarcoma de Kaposi	5	(1,49%)	(0,5-3,4)
Tumores/Hamartomas	34	(10,14%)	(7,1-13,9)
Prurigo	28	(8,36%)	(5,6-11,8)
Prurito	36	(10,75%)	(7,6-14,6)
Xerosis	42	(12,54%)	(9,3-16,7)
Eccemas	34	(10,15%)	(7,1-13,9)
Aftas	8	(2,39%)	(1-4,6)
Queilitis (no infecciosa)	20	(5,97%)	(3,8-9,2)
Cicatrices por venopunción (UDVP)	9	(2,69%)	(1,2-5)
Trastornos de la pigmentación	14	(4,18%)	(2,3-6,9)
Otras	48	(14,33%)	(10,7-18,5)

### 3. Onicopatías

Las onicopatías diagnosticadas y su número se muestran en la tabla 8. Se detectaron en 156 de los 335 pacientes (46,57%). La mayoría (65,38% de los que tuvieron onicopatías y 30,45% del total) sólo tuvo una enfermedad, mientras que el 25,64% (11,94% del total) fue diagnosticado de dos y el 8,97% (4,18% del total) tuvo tres enfermedades ungueales. Ningún paciente presentó más de 3 onicopatías durante el período de estudio.

#### 3.1. Estudio comparativo entre los pacientes con onicopatías y el resto (tabla 9)

Los pacientes con onicopatías fueron estadísticamente diferentes del resto de los pacientes en las siguientes variables: la edad y los fármacos que recibían. No hubo relación entre la presencia de onicopatías, consideradas globalmente, y el resto de las variables epidemiológicas estudiadas (sexo, factor de riesgo, tiempo desde el diagnóstico y enfermedades asociadas) ni con los marcadores inmunitarios y virológicos (CD4, carga vírica, estadio CDC, ser o no caso de sida).

**Relación con la edad:** la media de edades fue significativamente más alta en los pacientes con onicopatías (tabla 9). El 43,8% de los menores de 50 años tuvo onicopatías, en comparación con el 93,3% de los mayores de esa edad, diferencia que fue significativa ( $\chi^2 = 14,18$   $P = 0,000$  OR = 18 IC 95% (OR): 2,34-138,53). Realizamos un modelo de regresión logística utilizando como variables independientes la edad, el sexo y la tasa de CD4 (tabla 9); a partir de este modelo se obtuvo el gráfico 7, que muestra una relación lineal entre la edad y la probabilidad de presentar onicopatías.

**Relación con los fármacos:** el 35,9% de los pacientes con onicopatías recibía AZT, en comparación con el 20,67% de los que no tuvieron onicopatías. Esta diferencia fue significativa ( $\chi^2 = 9,64$   $P = 0,002$  OR = 2,15 IC 95% (OR): 1,32-3,5). Sin embargo, excluyendo la melanoniquia inducida por AZT no hubo una frecuencia significativamente mayor de onicopatías en los que recibían AZT que en los que no lo recibían ( $\chi^2 = 3,54$   $P = 0,059$ ).

**TABLA 8**  
**Onicopatías diagnosticadas**

	n	%	IC 95%
<b>Onicopatías</b>			
Total	156	46,57%	41,15-52,07
Una	102	30,45%	25,62-35,73
Dos	40	11,94%	8,76-16,02
Tres	14	4,18%	2,39-7,07
<b>Onicomycosis</b>	39	11,64%	8,50-15,68
<b>Verrugas periungueales</b>	8	2,39%	1,11-4,83
<b>Onicopatía psoriásica</b>	8	2,39%	1,11-4,83
<b>Melanoniquia</b>	28	8,36%	5,72-11,98
Por AZT	18	5,37%	3,31-8,51
No AZT	10	2,98%	1,52-5,59
<b>Pigmentación periungueal</b>	1	0,3%	0,01-1,91
<b>Xantoniquia</b>	69	20,6%	16,47-25,41
Idiopática	19	5,67%	3,54-8,86
<b>Leuconiquia verdadera</b>	6	1,79%	0,73-4,05
<b>Leuconiquia aparente</b>	8	2,39%	1,11-4,83
<b>Paroniquia</b>	15	4,48%	2,62-7,44
Por levaduras	3	0,89%	0,23-2,82
Por indinavir	7	2,09%	0,92-4,45
<b>Eritema periungueal</b>	2	0,6%	0,10-2,38
<b>Acropaquias</b>	5	1,49%	0,55-3,65
<b>Onicopatías traumáticas</b>	31	9,25%	6,47-13,00
Onicofagia	13	3,88%	2,17-6,71
<b>Hemorragias subungueales</b>	5	1,49%	0,55-3,65
<b>Uñas enclavadas</b>	6	1,79%	0,73-4,05
<b>Uñas en pinza</b>	7	2,09%	0,92-4,45
<b>Onicogrifosis</b>	2	0,6%	0,10-2,38
<b>Distrofias congénitas</b>	3	0,89%	0,23-2,82
Malalineamiento	2	0,6%	0,10-2,38
<b>Lúnulas rojas</b>	3	0,89%	0,23-2,82
<b>Paquioniquia</b>	6	1,79%	0,73-4,05
<b>Onicólisis aislada</b>	3	0,89%	0,23-2,82
<b>Traquioniquia</b>	3	0,89%	0,23-2,82
<b>Onicorrexis aislada</b>	2	0,6%	0,10-2,38
<b>Líneas de Beau</b>	4	1,19%	0,30-3,00
<b>Onicomadesis por NET</b>	1	0,3%	0,01-1,91
<b>Onicosquiosis laminar</b>	2	0,6%	0,10-2,38

**TABLA 9**  
**Comparación de diversas variables entre los pacientes con onicopatías y el resto**

	Con onicopatías			Sin onicopatías					
	n	(%)	media (dt)	n	(%)	media (dt)	p	$\chi^2$	OR (IC 95%)
<b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS</b>									
Edad	156		35,72 (9,89)	179		32,97 (6,08)	<b>0,003</b>		
Tiempo desde el diagnóstico	136		6,0 (3,88)	153		6,13 (3,88)	0,785		
Sexo							0,802	0,63	0,94 (0,6-1,48)
Varón	104	(66,67%)		117	(65,36%)				
Mujer	52	(33,33%)		62	(34,64%)				
Mecanismo de transmisión (♂)							0,07	9,99	- -
UDVP	62	(59,61%)		85	(72,65%)				
Homosexual	13	(12,5%)		13	(11,11%)				
Heterosexual	17	(16,35%)		10	(8,55%)				
Hemofilia	2	(1,92%)		4	(3,42%)				
Varios	3	(2,88%)		4	(3,42%)				
Desconocido	7	(6,73%)		1	(0,85%)				
Mecanismo de transmisión (♀)									
UDVP	37	(71,15%)		37	(59,68%)				
Heterosexual	11	(21,15%)		21	(33,87%)				
Vertical	1	(1,92%)		0					
Varios	2	(3,85%)		4	(6,45%)				
Desconocido	1	(1,92%)		0					
<b>MARCADORES Y CLASIFICACIÓN</b>									
CD4	143		324,22 (241,47)	160		328,22 (266,25)	0,89		
CD4/CD8	115		0,373 (0,30)	124		0,346 (0,28)	0,472		
Carga vírica	135		65583,9 (140810,8)	158		101253,3 (207481,9)	0,083		
Categoría CDC	146			164			0,065	14,72	- -
A1	11	(7,53%)		11	(67,07%)				
A2	32	(21,92%)		33	(20,12%)				
A3	9	(6,16)		13	(7,93%)				
B1	11	(7,53%)		4	(2,44%)				
B2	12	(8,22%)		16	(9,75%)				
B3	6	(4,11%)		13	(7,93%)				
C1	2	(1,37%)		2	(1,22%)				
C2	20	(13,70%)		10	(6,10%)				
C3	43	(29,45%)		49	(29,88%)				
Caso de sida	147			169			0,906	0,01	1,03 (0,66-1,60)
Si	81	(55,10%)		92	(54,44%)				
No	66	(44,90%)		77	(45,56%)				
<b>TRATAMIENTO</b>									
Ningún fármaco	35	(22,44%)		40	(22,35%)		0,984	0,00	0,99 (0,59-1,66)
Antirretrovíricos	111	(71,15%)		120	(67,04%)		0,417	0,66	1,21 (0,76-1,93)
AZT	56	(35,90%)		37	(20,67%)		<b>0,002</b>	9,64	2,15 (1,32-3,50)
TARGA	85	(54,49%)		80	(4,69%)		0,074	3,20	1,48 (0,96-2,28)

**TABLA 10**  
**Modelo de regresión logística para la presencia onicopatías, ajustando por las variables edad, sexo y CD4.**

Variable	B	EE	P	OR	IC 95% (OR)
Edad	0,046	0,016	<b>0,004</b>	1,047	1,02-1,08
Sexo	-0,063	0,252	0,804	0,94	0,57-1,54
CD4	0,000	0,000	0,849	1,00	1-1

### Probabilidad de onicopatías según edad, ajustando por sexo y CD4

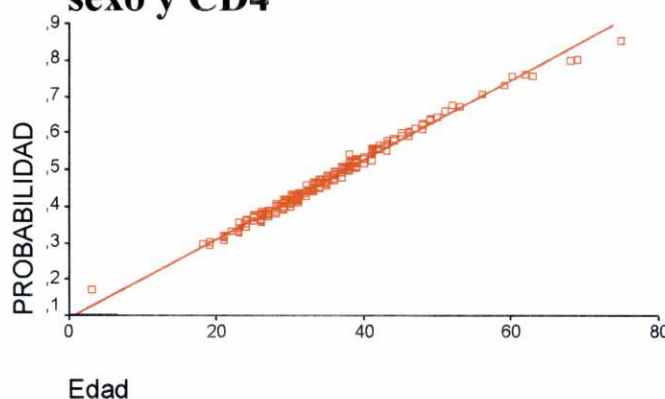


Gráfico 7

## 4. Onicomycosis

### 4.1. Frecuencia

De los 335 pacientes, 61 fueron clínicamente sospechosos de onicomycosis y en 39 se confirmó el diagnóstico según los criterios previamente expuestos, lo que supone una frecuencia de 11,64%. De los 39 pacientes con onicomycosis confirmada, 37 la tenían en el momento de iniciar su participación en el estudio prospectivo y los otros 2 la desarrollaron en el transcurso del mismo.

### 4.2. Sexo

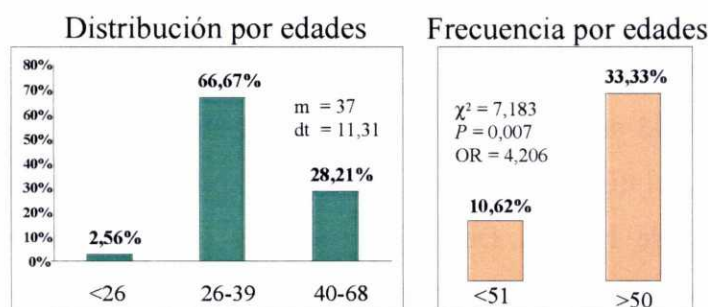
De los 39 pacientes con onicomycosis confirmada, 24 (61,54%) eran varones y 15 (38,46%) eran mujeres (ver tabla 11). Esta diferencia carece de significación, ya que en la muestra total hay doble número de varones que de mujeres (gráfico 1). De hecho, la frecuencia relativa de onicomycosis fue ligeramente más alta en las mujeres (13,16%) que en los varones (10,86%), diferencia que no fue significativa.



### 4.3. Edad

Los pacientes con onicomicosis confirmada presentaron un rango de edades de 3 a 68 años. La distribución por edades se muestra en el gráfico 8. Se aprecia que la mayoría se encontraba entre los 25 y 40 años, al igual que la muestra completa de 335 pacientes estudiada (gráfico 2). La media de edad fue ligera pero significativamente ( $P = 0,026$ ) más elevada en los pacientes con onicomicosis confirmada (37 años) que en los que no la tenían (33,89 años). La frecuencia relativa de onicomicosis en los mayores de 50 años (33,33%) fue significativamente mayor que la de los menores de esta edad (10,62%) ( $\chi^2 = 7,183$   $P = 0,007$ ) (gráfico 8). La estimación del riesgo fue OR = 4,206 (IC al 95% 1,357-13,031). En el gráfico 10 se aprecia claramente como la edad avanzada es uno de los factores que incrementan la probabilidad de onicomicosis.

#### Distribución y frecuencia de onicomicosis por edades



**Gráfico 8**

m = media  
dt = desviación típica  
 $\chi^2$  = chi cuadrado de Pearson  
P = significación estadística  
OR = odds ratio

### 4.4. Factores de riesgo

En los varones, la onicomicosis ocurrió con mayor frecuencia relativa en homosexuales (23,1%) que en UDVP (10,3%) y heterosexuales (11,9%). Esta diferencia, aunque próxima, no llegó a alcanzar significación estadística ( $\chi^2 = 5,25$   $P = 0,072$ ). En las mujeres no se observó tendencia a la asociación de la onicomicosis con algún factor de riesgo (gráfico 9).



## Frecuencia de onicomycosis por grupos de riesgo

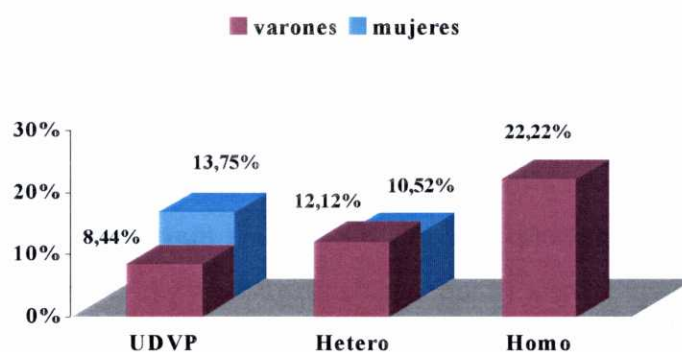


Gráfico 9

### 4.5. Marcadores biológicos y pronósticos

No se encontró asociación estadística entre la ocurrencia de onicomycosis y alguno de los siguientes parámetros: tasa de linfocitos T CD4 +, cociente CD4/CD8, carga vírica, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por el VIH y ser o no caso de sida (tabla 11).

### 4.6. Enfermedades asociadas y fármacos

No se encontró asociación estadística entre la ocurrencia de onicomycosis y alguna enfermedad sistémica o cutánea, salvo las dermatofitosis.

Tampoco hubo relación con el hecho de recibir antirretrovíricos o algún otro fármaco. Los pacientes que recibían fluconazol como profilaxis de la candidosis oral no mostraron menor frecuencia de onicomycosis confirmada que los que no lo recibían. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra (sólo 5 recibían fluconazol, de los cuales 1 tenía onicomycosis) no nos permite establecer que el fluconazol carezca de efecto profiláctico sobre la onicomycosis.

#### 4.7. Asociación con dermatofitosis cutáneas

La onicomicosis se asoció significativamente ( $P = 0,000$ ) con la presencia simultánea de tiñas globalmente consideradas ( $OR = 5,774$  IC 95% = 2,871-11,615), así como, más específicamente, con *tinea pedis* ( $P = 0,000$  OR = 5,546 IC 95% 2,764-11,330) (ver tabla 9). El 56,41 % (22 pacientes) tenía *tinea pedis* y el 2,56 % (un solo caso) tenía *tinea cruris*. Sin embargo, no hubo asociación significativa entre onicomicosis y la presencia simultánea de tiña en una localización diferente a los pies. En la tabla 12 se muestra un modelo de regresión logística para la presencia de onicomicosis, ajustando por edad, presencia o ausencia de *tinea pedis*, sexo y CD4. A partir de este modelo se obtuvo una curva de probabilidad (gráfico 10), en la que se evidencia que los dos factores que determinan una mayor probabilidad de desarrollar onicomicosis son la presencia simultánea de *tinea pedis* y la edad avanzada.

**TABLA 11**  
**Comparación de diversas variables entre los pacientes con onicomicosis**  
**confirmada y el resto**

	Con onicomicosis		Sin onicomicosis				
	n	(%) media (dt)	n	(%) media (dt)	p	$\chi^2$	OR (IC 95%)
<b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS</b>							
Edad	39	37 (11,31)	296	33,89 (7,62)	<b>0,026</b>		
Tiempo desde el diagnóstico	33	4,91 (3,89)	256	6,21 (4,06)	0,693		
Sexo					0,534	0,39	1,24 (0,62-2,48)
Varón	24	(61,53%)	197	(66,55%)			
Mujer	15	(38,46%)	99	(33,44%)			
Mecanismo de transmisión (♂)							
UDVP	13	(54,17%)	141	(71,57%)	0,081	3,07	0,47 (0,2-1,11)
Homosexual	6	(25%)	21	(10,66%)	0,043	4,10	2,79 (1-7,82)
Heterosexual	4	(16,67%)	29	(14,72%)	0,764	0,06	1,16 (0,37-3,66)
Hemofilia	0		6	(3,05%)	0,386	0,75	0,88 (0,85-0,93)
Varios	0		7	(3,55%)	0,442	0,88	-
Desconocido	1	(4,17%)	7	(3,55%)	0,610	0,02	1,18 (0,02-9,87)
Mecanismo de transmisión (♀)							
UDVP	11	(73,33%)	69	(69,7%)	0,774	0,08	1,20 (0,35-4,06)
Heterosexual	4	(26,67%)	34	(34,34%)	0,557	0,34	0,69 (0,21-2,35)
Vertical	1	(6,67%)	0		0,132	6,66	0,12 (0,76-0,20)
Varios	1	(6,67%)	5	(5,05%)	0,579	0,07	1,34 (0,03-13,33)
Desconocido	0		1	(1,01%)	0,868	0,15	0 -
<b>MARCADORES Y CLASIFICACIÓN</b>							
CD4	35	337,66 (259,95)	268	324,85 (254,18)	0,462		
CD4/CD8	29	0,37 (0,28)	210	0,47 (1,29)	0,600		
Carga vírica	33	80799 (156637)	260	85328 (183514)	0,845		
Categoría CDC	36		216		0,245	2,81	- -
A1	5	(13,89%)	30	(13,89%)			
A2	9	(25%)	56	(25,93%)			
A3	4	(11,11%)	18	(78,33%)			
B1	3	(8,33%)	12	(5,56%)			
B2	1	(2,78%)	27	(12,5%)			
B3	0		19	(8,8%)			
C1	0		4	(1,85%)			
C2	2	(5,55%)	28	(12,96%)			
C3	12	(33,33%)	80	(37,04%)			
Caso de sida	37		279		0,659	0,19	0,86 (0,43-1,70)
Sí	19	(51,35%)	154	(55,20%)			
No	18	(48,65%)	125	(45,13%)			
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>							
Presenta enfermedades asociadas	28	(73,68%)	230	(80,41%)	0,333	0,94	0,68 (0,31-1,49)
<b>DERMATOSIS ASOCIAD. PREVIAS</b>							
Presentó dermatosis asociadas	20	(51,28%)	149	(50,34%)	0,912	0,01	1,04 (0,53-2,02)
<b>DERMATOSIS ACTUALES</b>							
Presenta otras dermatosis actuales	39	(100%)	288	(97,3%)	<b>0,000</b>	37,66	-
Tiñas total	23	(58,97%)	59	(19,93%)	<b>0,000</b>	28,41	5,77 (2,87-11,61)
Tinea pedis	22	(56,41%)	56	(18,92%)	<b>0,000</b>	27,12	5,55 (2,76-11,13)
<b>TRATAMIENTO</b>							
Ningún fármaco	12	(30,77%)	63	(21,28%)	0,182	1,784	0,61 (0,29-1,27)
Antirretrovíricos	27	(69,23%)	204	(68,92%)	0,968	0,002	1,02 (0,49-2,09)
TARGA	21	(53,85%)	144	(48,65%)	0,542	0,37	1,23 (0,63-2,41)
Fluconazol	1	(2,56%)	4	(1,35%)	0,463	0,34	1,92 -

TABLA 12

**Análisis multivariante: regresión logística para la presencia de onicomicosis, ajustando por las variables edad, CD4, *tinea pedis* y sexo**

Variable	B	EE	P	OR	IC 95% (OR)
Edad	0,045	0,021	<b>0,029</b>	1,047	1,005-1,090
CD4	0,000	0,001	0,677	1,000	0,999-1,002
<i>Tinea pedis</i>	1,737	0,395	<b>0,000</b>	5,681	2,620-12,318
Sexo	0,489	0,420	0,244	1,631	0,716-3,715

**Probabilidad de onicomicosis según edad y tener o no *tinea pedis*, ajustando por sexo y CD4**

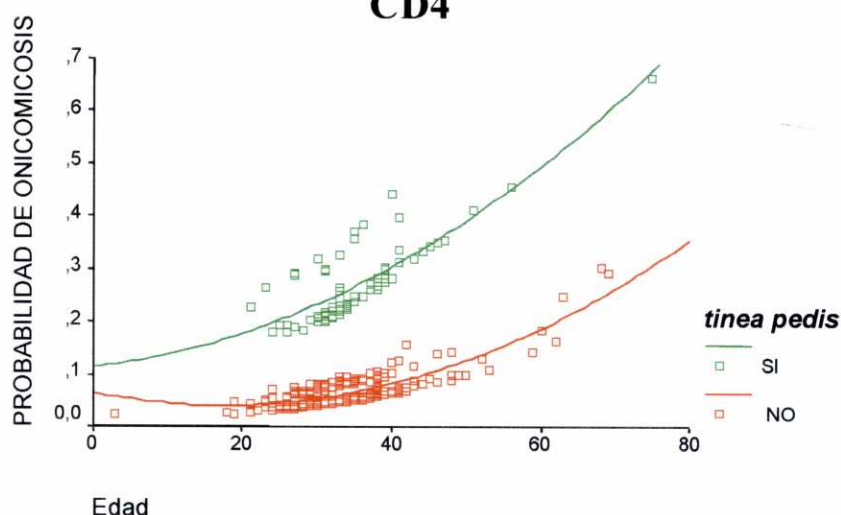


Gráfico 10

#### 4.8. Tiempo previo de evolución

Sólo en 15 de los 39 casos (38,46%) se pudo determinar el tiempo de evolución de la onicomicosis previo al diagnóstico de la misma. El rango fue de 3 a 36 meses, media 14,87 meses, desviación típica 9,88 meses, mediana 12 meses. Dos pacientes desarrollaron onicomicosis confirmada en el transcurso del estudio prospectivo. En 5 (83,33 %) de los 6 casos con afectación de las manos se pudo determinar el tiempo de

evolución, probablemente porque las alteraciones de las uñas de las manos son más aparentes para los enfermos que las de los pies.

#### 4.9. Grado de afectación: intensidad y extensión

**La intensidad** se midió en una escala de 1 a 3, según los criterios previamente señalados. El 43,58 % de los casos tenía una intensidad leve ( $=1$ ) y el 56,42 % restante tenía una intensidad moderada o grave ( $>1$ ). La intensidad no se correlacionó con la edad de los pacientes, pero sí con la tasa de linfocitos T CD4 + (Mann-Whitney  $P = 0,044$ ) y la carga vírica ( $P = 0,019$ ). El análisis multivariante con un modelo de regresión logística ajustando por edad y presencia o ausencia de *tinea pedis* (tabla 13), mostró una relación lineal entre la intensidad y la cifra de linfocitos T CD4 +. Cuanto menor es la tasa de CD4, mayor es la probabilidad de tener onicomycosis intensa (gráfico 11). Los pacientes con onicomycosis leve presentaron *tinea pedis* con mayor frecuencia que los que tenían onicomycosis intensa (gráfico 11), aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa. La edad no influía (gráfico 11). La intensidad fue mayor en los pacientes que cumplían criterios de sida y en aquellos con tiempo desde el diagnóstico más prolongado, pero estas asociaciones no alcanzaron significación estadística. No hubo asociación estadística entre la intensidad y el tiempo de evolución previa de la onicomycosis en los 15 casos en los que este dato estuvo disponible.

**La extensión**, medida por el número de uñas afectadas, osciló de 1 a 10, con una media de 2,62, desviación típica de 2,39 y mediana de 2. La moda fue 1, con 13 casos (sólo el 33,33% tenía afectada una uña, mientras que el 66,66% restante tuvo afectación de varias uñas). En 34 casos (87,18 %) estaban afectadas uñas de los pies, en 6 casos (15,38 %) de las manos y en 1 caso (2,56 %) de ambos. Tres pacientes (7,69 %) tenían afectadas todas las uñas de los pies. No hubo relación entre intensidad y extensión. Se encontraron tendencias a la asociación del número de uñas afectas con la tasa de linfocitos T CD4 + y con la carga vírica, pero estas asociaciones no alcanzaron significación estadística ( $P = 0,366$  para CD4 y  $P = 0,090$  para la carga vírica). La regresión logística obtuvo una relación lineal entre el hecho de tener 3 o más uñas afectadas en función de la tasa de linfocitos T CD4 + y la presencia o ausencia de *tinea pedis*, ajustando por la edad (tabla 14).

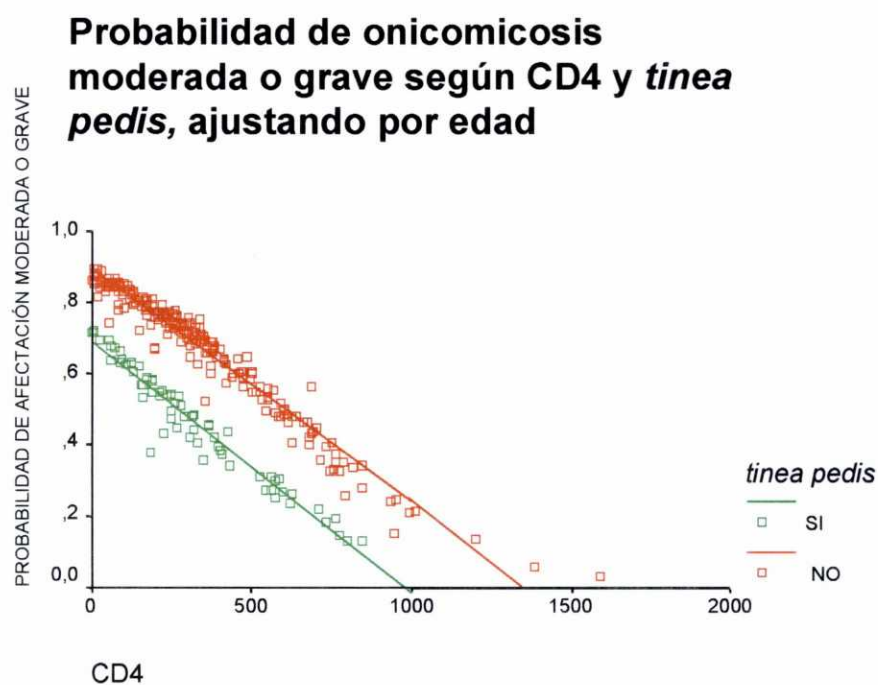
En la gráfica 12 se muestra la curva de probabilidad, en la que se aprecia que los recuentos bajos de linfocitos T CD4 + y la presencia simultánea de *tinea pedis* son

factores que aumentan la probabilidad de tener un mayor número de uñas afectas o extensión de la onicomycosis.

Los pacientes con onicomycosis de las manos tenían una tasa media de CD4 más baja (276,4/ $\mu$ l) que los que no tenían afectación de las manos (347,87); sin embargo, el exiguo número de casos con afectación de manos ( $n = 6$ ) no nos permite afirmar que se relacione con un mayor grado de inmunodepresión.

**TABLA 13**  
**Modelo de regresión logística para la ocurrencia de onicomycosis intensa (>1) en función de las variables CD4, edad y presencia de *tinea pedis***

Variable	B	EE	P	OR	IC 95% (OR)
CD4	-0,003	0,002	<b>0,040</b>	0,997	0,994-1
Edad	-0,019	0,032	0,544	0,981	0,921-1,044
<i>Tinea pedis</i>	-1,010	0,780	0,195	0,364	0,079-1,677



**Gráfico 11**



TABLA 14

Modelo de regresión logística para la ocurrencia de onicomicosis extensa ( $\geq 3$  uñas afectas), ajustando por las variables edad, CD4 y presencia de *tinea pedis*

Variable	B	EE	P	OR	IC 95% (OR)
Edad	0,005	0,034	0,888	1,005	0,941-1,073
CD4	-0,003	0,002	0,075	0,997	0,994-1,000
<i>Tinea pedis</i>	0,932	0,767	0,225	2,377	0,564-11,418

Probabilidad de  $\geq 3$  uñas con onicomicosis según CD4 y *tinea pedis* ajustando por edad

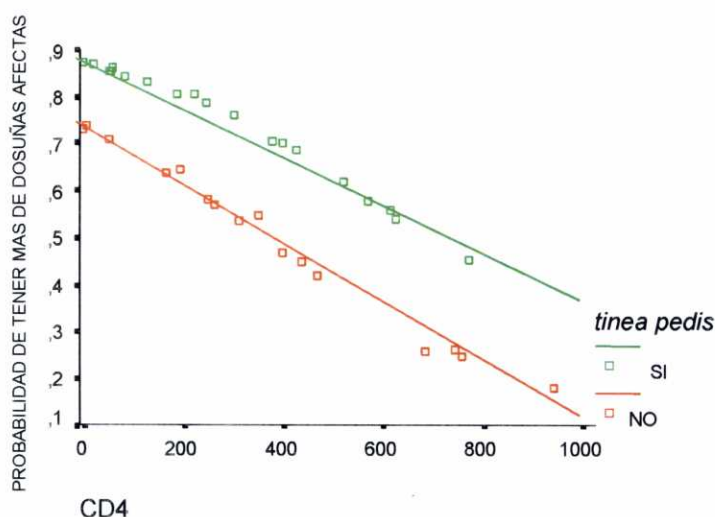


Gráfico 12

#### 4.10. Técnicas diagnósticas

##### 4.10.1. Cultivos

Se realizaron cultivos en 38 de los 39 casos de onicomicosis confirmada. En 1 caso no se pudo hacer cultivo por agotamiento del material tras la realización de las técnicas de examen directo y pérdida del paciente para el seguimiento. En otros 3 casos no se pudo recuperar el resultado de los cultivos. De los 35 casos restantes, los cultivos fueron positivos en 19 (positividad de los cultivos 54,28 %); como en 2 casos los

agentes cultivados fueron considerados dudosos, la sensibilidad real puede ser 48,57%; excluyéndolos, se obtuvo un valor de sensibilidad global para los cultivos del 51,5% (tabla 16). La sensibilidad de los cultivos varió según la forma clínica de onicomycosis (tabla 15), desde el 0% en los 2 casos de OSP hasta el 100% en los 5 casos de OBS y en el único caso confirmado de PD. Aunque estas diferencias son clínicamente relevantes, son estadísticamente insignificantes, debido al exiguo tamaño de las muestras a comparar. En un paciente en el que el resultado del cultivo fue inicialmente negativo, la repetición de la toma de muestras consiguió un resultado positivo. En la tabla 16 se muestran los valores obtenidos de sensibilidad y VPN con los intervalos de confianza del 95%. La especificidad y el VVP son 100% porque, por definición, consideramos onicomycosis confirmada siempre que alguna de las pruebas diagnósticas resultase positiva.

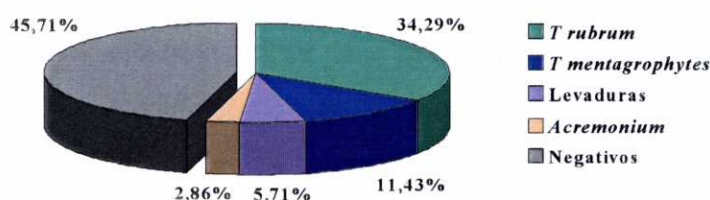
Resultado de los cultivos. En la tabla 15 y en el gráfico 13 se muestran los resultados globales de los cultivos. Los agentes aislados en las diferentes formas clínicas de onicomycosis se muestran en la gráfica 16 y en la tabla 15.

**TABLA 15**  
**Resultado global de los cultivos**

- 
- Negativos 16 (45,71%).
  - Positivos 19 (54,28 %)
    - *T. rubrum* 12 (63,16 % de los casos con cultivos positivos y 34,29% de todos los casos con resultados de los cultivos disponibles).
    - *T. mentagrophytes* 4 (21,05 % y 11,43% respectivamente).
    - Levaduras (resultado de significado dudoso) 2 (10,52 % y 5,71%).
    - *Acremonium* 1 (5,26 % y 2,86%).
-



## Resultado de los cultivos en los casos de onicomycosis confirmada



**Gráfico 13**

### 4.10.2. Examen directo (figuras 9 y 10)

Los valores obtenidos de sensibilidad y VPN con los intervalos de confianza del 95% para el examen directo con KOH y tinta Parker se muestran en la tabla 16. Se aprecia como la utilización de tinta Parker, en comparación con la utilización de KOH, aumentó la sensibilidad diagnóstica del examen directo en un 15,2% y el VPN en un 23,4%.

### 4.10.3. Examen histológico de recortes ungueales (figuras 11-14)

Esta técnica permitió obtener imágenes morfológicas de la lámina ungueal y la forma de invasión y localización de los hongos en el seno de la misma. Comprobamos que mientras que la parte superior o dorsal de los recortes está limitada por una línea recta o curvada, la superficie inferior o ventral está limitada por una línea con tendencia a la forma quebrada o arqueada como los dientes de una sierra (figura 11), característica que nos facilitó el establecimiento de una correlación clínico-patológica: los casos de OBS mostraban numerosísimos elementos fúngicos limitados a la parte más superficial de la lámina, sin invasión en profundidad (figura 13), mientras que los casos de OSDL mostraban la mayor densidad de hongos en la parte inferior. En la mayoría de los casos, sin embargo, no se puede diferenciar con fiabilidad los casos de OSDL y ODT. La presencia de bacterias y esporas fúngicas, sobre todo en grietas o fisuras de la parte inferior de la lámina, así como la paraqueratosis, fueron hallazgos muy frecuentes, tanto en los casos de onicomycosis confirmada como en los que no se confirmaron. Con relación al diagnóstico de onicomycosis, la tinción con H&E sólo aportó imágenes dudosas, que se resolvieron con el PAS. La tinción adicional con técnicas de plata no

aumentó la sensibilidad diagnóstica del PAS. Los valores obtenidos de sensibilidad y VPN con los intervalos de confianza del 95 % se muestran en la tabla 16. En 7 (17,95%) de los 39 casos de onicomycosis confirmada fue la única prueba que resultó diagnóstica.

#### 4.10.4. Comparación de las pruebas diagnósticas

En la gráfica 14 se comparan la sensibilidad y el VPN de las diferentes pruebas utilizadas y evaluadas. La especificidad y el VPP fueron del 100% para todas ellas, debido a que utilizamos como criterio de definición de onicomycosis confirmada el que cualquiera de estas pruebas resultase positiva. El método de mayor sensibilidad de diagnóstico y de mayor valor para la exclusión del diagnóstico fue la tinción con PAS de recortes ungueales y, el de menor, el cultivo. Un resultado negativo de la técnica del PAS excluye el diagnóstico con una probabilidad o VPN del 85,7% (IC 95% 62,6-96,2), mientras que un cultivo negativo sólo lo excluye con una probabilidad o VPN del 44,8% (IC 95 % 27-64). Si sólo se hubiera empleado el cultivo como método diagnóstico, hubiera quedado sin diagnosticar más del 55% de los casos de onicomycosis confirmada. Los valores obtenidos corresponden a onicomycosis confirmada, probablemente inferiores a los reales referidos a onicomycosis, ya que es posible que haya casos de onicomycosis en los que todas las pruebas realizadas hubieran sido negativas.

**TABLA 16**  
Análisis de las pruebas para el diagnóstico de onicomycosis

Prueba	S	(IC 95%)	VPN	(IC 95%)
KOH	65,8%	48,6-79,9	48,0%	28,3-68,2
TP	81,0%	57,4-93,7	71,4%	42,0-90,4
PAS	87,5%	66,5-96,7	85,7%	62,6-96,2
Cultivo	51,5%	33,9-68,8	44,8%	27,0-64,0

KOH: examen directo con KOH

TP: examen directo con tinta Parker

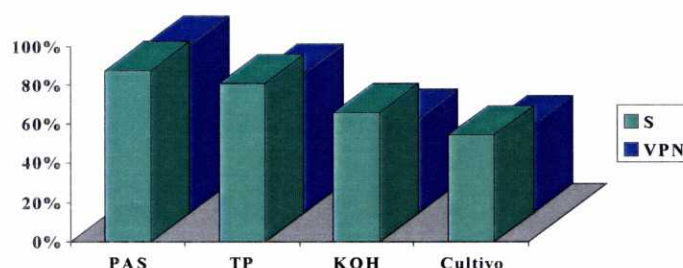
PAS: examen histológico de recortes teñidos con PAS

S: sensibilidad

VPN: valor diagnóstico o predictivo de un resultado negativo

IC 95%: intervalo de confianza con seguridad del 95%

## Comparación de pruebas diagnósticas de onicomycosis



**Gráfico 14**

### 4.11. Formas clínicas (figuras 15-22)

**4.11.1. Frecuencia.** OSDL 26 casos (67,67%), ODT 11 (28,21%), OBS 5 (12,82%), OSP 2 (5,13%) y PD 1 (2,56%) (gráfico 15). La suma de las frecuencias absolutas es mayor de 39 y la de los porcentajes mayor de 100 porque 7 pacientes (17,95%) presentaron simultánea o secuencialmente dos o más formas clínicas. Cinco (12,82%) presentaron 2 formas clínicas (OSDL y ODT en 3 casos, OBS y ODT en 1 caso y OSDL y OBS en el caso restante). Dos pacientes (5,19%) presentaron 3 formas clínicas (OSDL, ODT y OSP en un caso y OSDL, ODT y OBS en el otro).

Siete casos, clasificados como OSDL se presentaron clínicamente como xantoniquia distal con o sin onicolísis, pero sin detritos, hiperqueratosis subungueal significativa ni otros signos sugestivos de onicomycosis.

**4.11.2. Etiología de las formas clínicas.** Los resultados de los cultivos en las diferentes formas clínicas se muestran en el gráfico 16 y en la tabla 17. En los pacientes con varias formas clínicas se identificó el mismo agente causal en todas ellas.

## Formas clínicas de onicomycosis

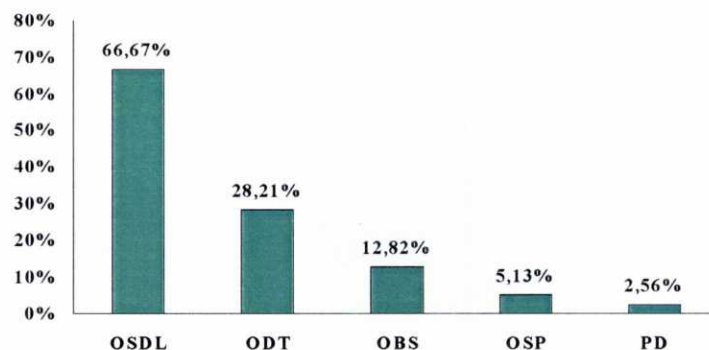


Gráfico 15

TABLA 17

### Resultados de los cultivos en las formas clínicas de onicomycosis

#### OSDL (26 casos)

*T. rubrum* 8 (30,77%)

*T. mentagrophytes* 2 (7,69%)

No filiados 16 (61,53%): negativos 11, no recuperados 3, dudosos (*C. parapsilosis*) 2.

#### ODT (11 casos)

*T. rubrum* 6 (54,55%)

No filiados 5 (45,45%)

#### OBS (5 casos)

*T. rubrum* 3 (60%)

*T. mentagrophytes* 1 (20%)

*Acremonium* 1 (20%)

Negativos 0

#### OSP (2 casos)

No filiados 2 (100%)

#### PD (1 caso)

*T. mentagrophytes* 1 (100%)



## Etiología de las formas clínicas

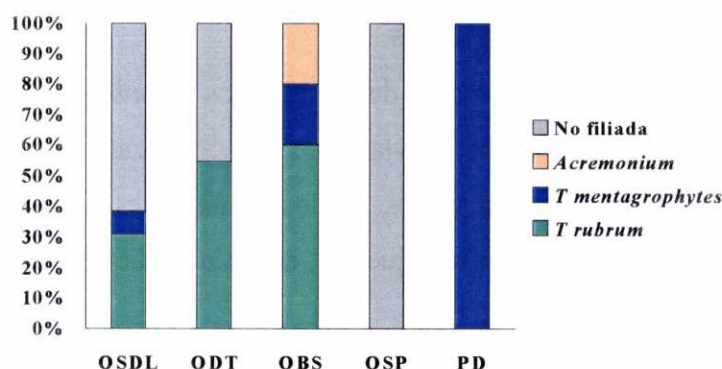


Gráfico 16

### 4.12. Seguimiento y cumplimiento de los pacientes

El grado de cumplimiento de los enfermos, ninguno de los cuales consultaba por las alteraciones ungueales, fue bajo. De los 39 pacientes con onicomycosis confirmada, 19 (48,71%) no acudieron a la consulta para evaluar el resultado de las pruebas diagnósticas; en un caso por fallecimiento, en los otros 18 casos por razones desconocidas. Cinco pacientes (12,82%) efectuaron sólo 2 revisiones, 10 (25,64%) efectuaron 3 revisiones, 2 (5,13%) efectuaron 4 revisiones, 2 (5,13%) efectuaron 5 revisiones y 1 (2,56%) efectuó 6 revisiones. Considerando como cumplidores a los que acudieron a 3 o más revisiones y como no cumplidores a los que acudieron a menos de 3, el 38,46% (15 casos) fue cumplidor y el 61,54% (24 casos) fue no cumplidor. Paradójicamente, la intensidad de la onicomycosis fue mayor en los no cumplidores (37,5% de casos leves y 62,5% de moderados o graves) que en los cumplidores (55,33% de casos leves y 46,67% de moderados o graves, aunque la diferencia no fue significativa:  $\chi^2 = 0,94$   $P = 0,332$ ), así como la extensión (media en los no cumplidores de 3,08 uñas afectas con desviación típica 2,83 y media en los cumplidores de 2,13 uñas afectas con desviación típica 1; esta diferencia no fue significativa ( $P = 0,229$ ). El cumplimiento fue mejor en las mujeres (40% de cumplidoras) que en los varones (33,33% de cumplidores), aunque estas diferencias no fueron significativas ( $\chi^2 = 0,18$   $P = 0,670$ ). Dentro de los varones, hubo una clara tendencia a un mayor cumplimiento de los homosexuales (66,67% de cumplidores) que de los UDVP (23,08%). Esta tendencia,

sin embargo, no alcanzó significación estadística ( $\chi^2 = 1,52$   $P = 0,210$ ), debido al escaso número de homosexuales con onicomicosis ( $n = 6$ ).

### 4.13. Tratamiento y resultados

Se instauró tratamiento en 20 de los 39 casos de onicomicosis confirmada (51,28 %) según las pautas detalladas previamente. Cinco pacientes (25%) incumplieron el tratamiento o el seguimiento o ambos. En los 15 restantes se obtuvieron los siguientes resultados en cuanto a la duración requerida, eficacia y efectos adversos:

#### 4.13.1. Duración

La duración del tratamiento tuvo un rango de 3 a 6 meses, media 4, desviación típica 1,095 y mediana 4 meses. La duración media requerida para el tratamiento de onicomicosis de las manos fue menor que la de los pies (3 y 4,1 meses respectivamente), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, debido al exiguo número de pacientes con onicomicosis de las manos que cumplieron el tratamiento ( $n = 2$ ).

#### 4.13.2. Eficacia

- 15 (100%) consiguieron mejoría clínica en algún grado.
- 11 (73,33 %) lograron una curación clínica completa.
- 2 (13,33%) obtuvieron una curación clínica parcial.
- 1 (6,67%), correspondiente a una niña de 3 años con OBS tratada con amorolfina tópica, obtuvo una respuesta inicial muy buena, pero con posterior empeoramiento y evolución a ODT en las uñas que habían presentado curación parcial y recidiva en las que habían presentado curación clínica total (figura 19).
- 1 (6,67%) tuvo una mejoría muy escasa desde el principio. Tras el fracaso de los tratamientos médicos, se realizó extirpación quirúrgica de la lámina ungueal. La onicomicosis recidivó en la nueva lámina.
- Durante el período de estudio hubo recidivas en la misma uña que previamente se había considerado clínicamente curada en 3 casos (20% de los que cumplieron el tratamiento y 27,27% de los que se habían considerado curados). Una paciente desarrolló OSDL en una uña de un pie después de

haberse curado de una OBS en otra uña del otro pie (la cual no recidivó), ambas por *T. rubrum*.

En el gráfico 17 se muestran los resultados del tratamiento. Si consideramos las recidivas ocurridas durante el período de estudio como fracasos del tratamiento, el porcentaje de curación completa se reduce al 53,33%.

#### 4.13.3. Efectos adversos

No se detectaron efectos adversos en ninguno de los 15 pacientes que cumplieron el tratamiento.

## Resultados del tratamiento de onicomycosis

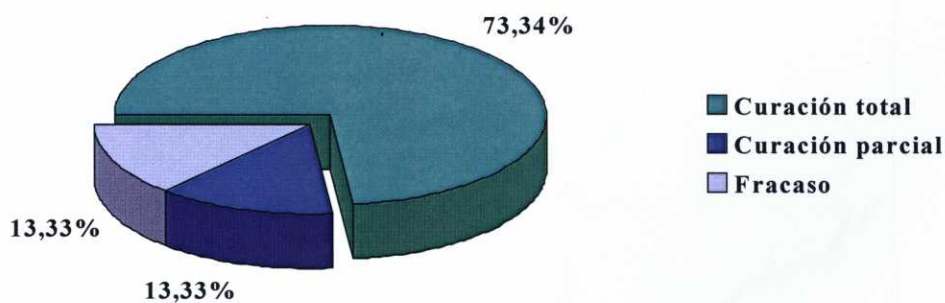
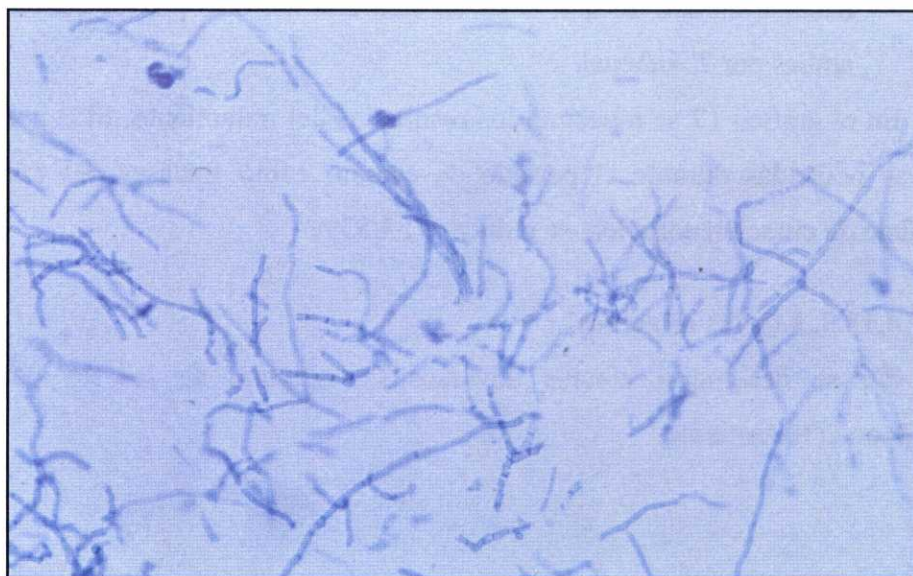
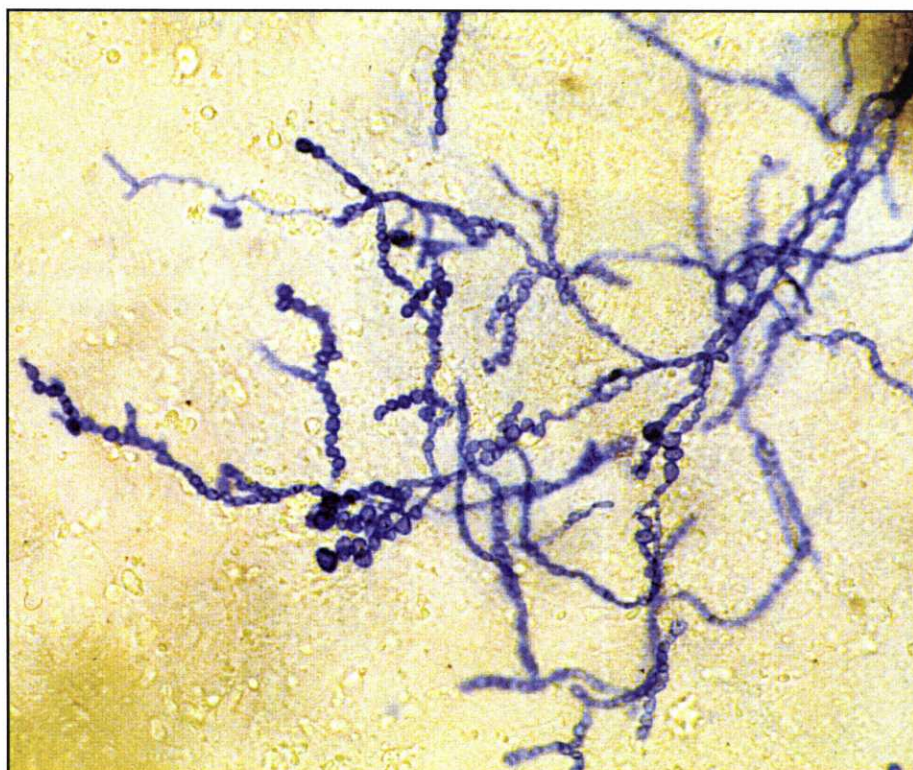


Gráfico 17



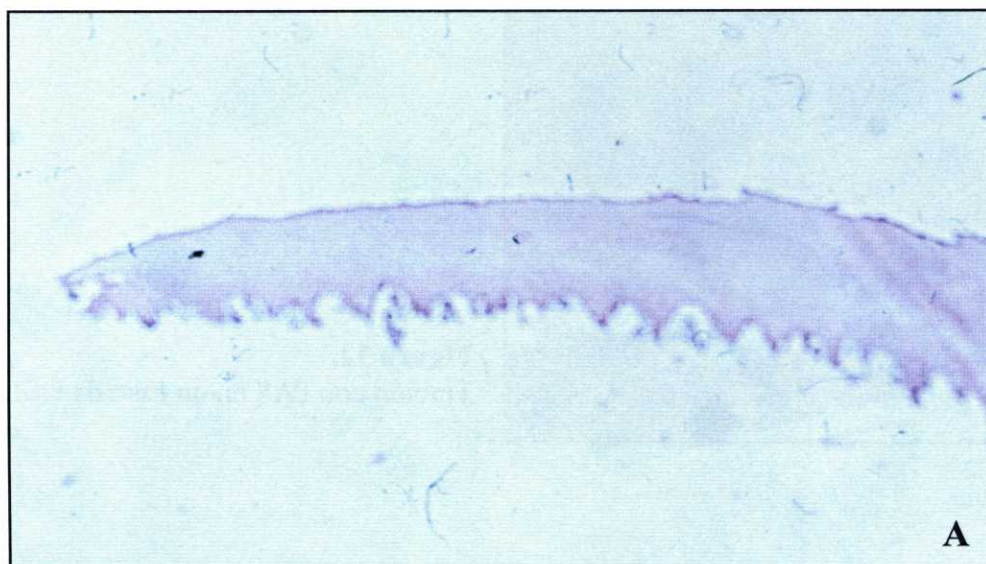


**Figura 9.** Examen directo con tinta Parker. Hifas tabicadas



**Figura 10.** Examen directo con tinta Parker. La distinción de los elementos fúngicos mejora en el transcurso de varios días.



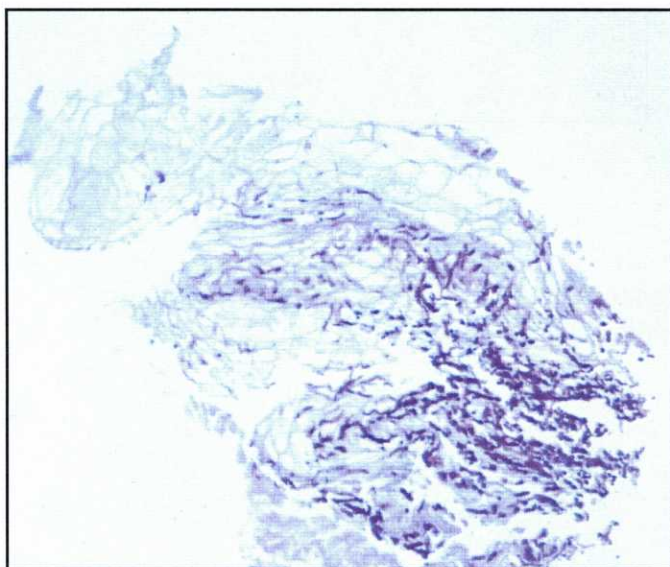
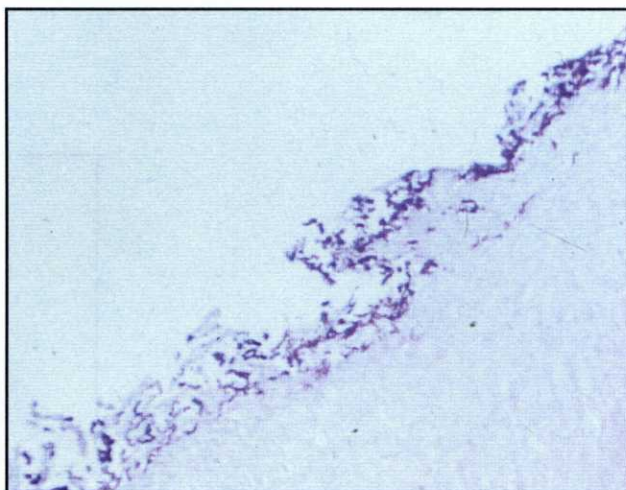


**Figura 11.** Imágenes histológicas de recortes de lámina ungueal (H&E). Límite superior (dorsal) liso e inferior ( ventral) arqueado.



**Figura 12.**  
Tinción con PAS en un caso de OSDL

**Figura 13.**  
Tinción con PAS en un caso de OBS.  
Números elementos fúngicos  
superficiales con escasa invasión en  
profundidad



**Figura 14.**  
Tinción con PAS en un caso de ODT.





**Figura 15.** OSDL (*T. rubrum*).



**Figura 16.** OSDL (*T. mentagrophytes*).  
Xantoniquia longitudinal.



**Figura 17.**  
ODT en mano. Pérdida de la lámina.



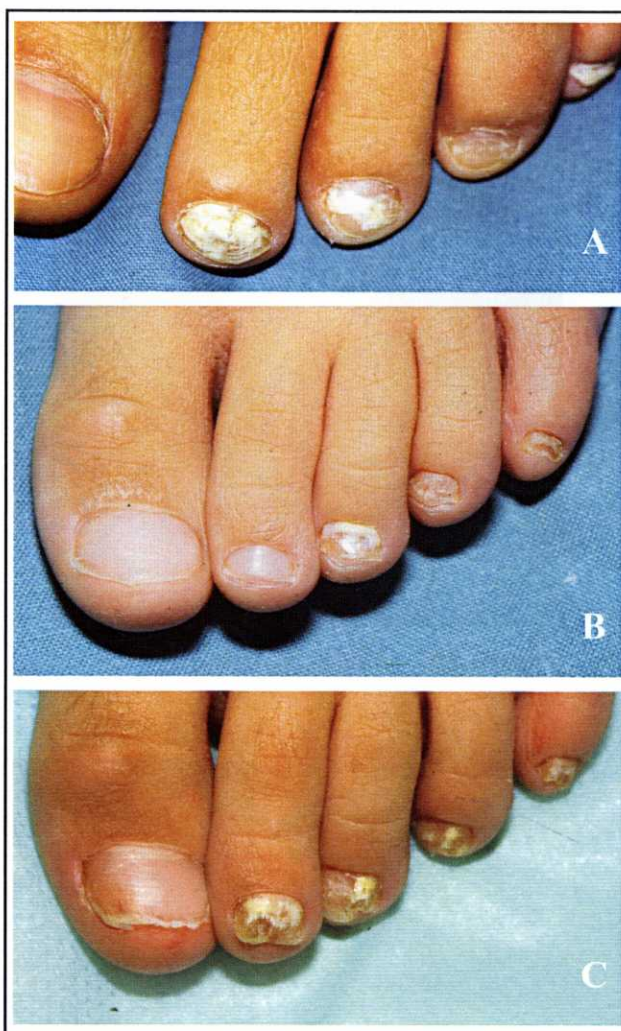
**Figura 18.**  
OSDL en evolución a ODT (*T. rubrum*).

**Figura 19.**

(A) Niña de 3 años con OBS (*T. rubrum*).

(B) Tras un mes con amorolfina tópica.

(C) Al cabo de un año, evolución a ODT.



**Figura 20.**

OBS (*T. mentagrophytes*).





**Figura 21.**  
OSP en 1° y 2° dedos. En el primer dedo se extendió por toda la lámina.

**Figura 22.**



**(A)** OSDL y paroniquia exudativa y eritematodescamativa.



**(B)** *Tinea pedis* interdigital en contigüidad. Se aisló *T. mentagrophytes* en la oniquia, en la paroniquia y en la tiña.

## 5. Otras onicopatías infecciosas: verrugas periungueales

### 5.1. Características epidemiológicas

Se registraron 8 casos de verrugas peri o subungueales, que constituyen un 2,09% de toda la serie y un 28,57% de los que tenían verrugas vulgares (28 pacientes, tabla 7). La edad, el sexo y el factor de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH de cada uno de los pacientes se indican en la tabla 18. No hubo diferencias significativas en estas variables epidemiológicas entre los pacientes con verrugas periungueales y el resto de los enfermos. Tampoco hubo diferencias significativas en las enfermedades asociadas, fármacos, recibir o no TARGA, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, carga vírica y parámetros inmunitarios.

### 5.2. Características clínicas (figuras 23-25)

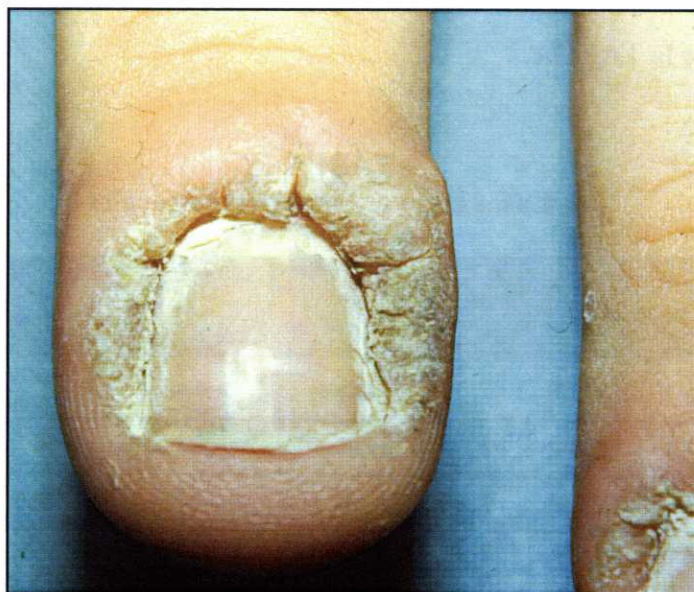
En la tabla 18 se resumen las características de los casos de verrugas periungueales. Cabe destacar:

- Las verrugas periungueales se localizaban exclusivamente en uñas de las manos, no hubo afectación de los pies.
- El número de uñas afectas varió de 1 a 7, con una media de 2,88, mediana de 2,5 y desviación típica de 1,96.
- Todos los enfermos excepto uno (caso nº 2) tenían verrugas vulgares en las manos fuera de la localización periungueal (figura 24); una paciente con onicofagia también presentaba verrugas en los labios y la mucosa bucal.
- En la mitad de los casos se pudo determinar el tiempo de evolución previo de las verrugas periungueales, que varió de 1,5 a más de 4 años.
- Se realizó tratamiento con crioterapia en 3 pacientes, lográndose la curación en 2 de ellos (en ambos casos las verrugas periungueales requirieron mayor número de sesiones de crioterapia que las verrugas en otras localizaciones). El otro caso (nº 1 de la tabla 18) corresponde a un paciente con inmunodepresión intensa que presentaba, además de profusas verrugas vulgares en las manos, numerosas lesiones diseminadas de molusco contagioso que, al igual que las verrugas, fueron resistentes a la crioterapia y electrocoagulación. Posteriormente lo tratamos con cidofovir intravenoso, sin respuesta satisfactoria de las verrugas ni de los moluscos.

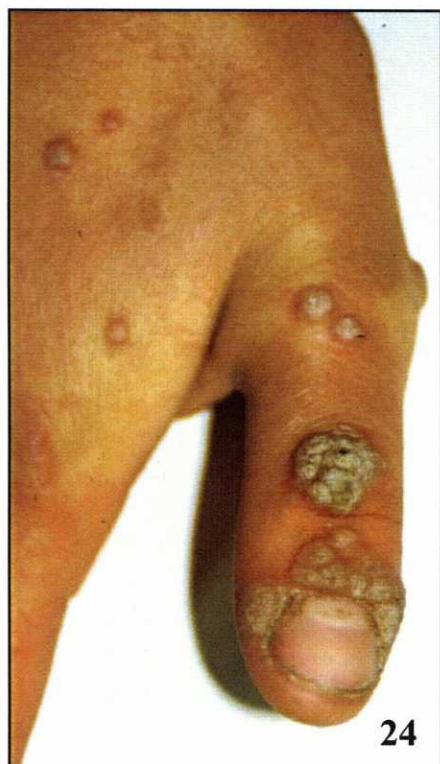
Finalmente, mejoró ostensiblemente con la recuperación de la linfocitopenia CD4 inducida por la TARGA.

**TABLA 18**  
**Casos con verrugas periungueales**

Caso	Edad/ sexo	CD4	Factor de riesgo	Nº de uñas	Verrugas en otras localizaciones	Evolución previa	Tratamiento	Resultado
1	26/V	54	UDVP	7	manos	> 4 años	crioterapia, cidofovir	persistencia
2	31/V	279	UDVP	1	manos		-	
3	24/M	336	UDVP	2	no		-	
4	29/V	293	UDVP	4	manos		-	
5	45/V	305	homosex.	2	manos	3 años	crioterapia	curación
6	41/V	544	UDVP	3	manos	1,5 años	-	
7	35/V	358	UDVP	1	manos		-	
8	37/M	531	UDVP	3	manos, boca	2 años	crioterapia	curación



**Figura 23.** Verrugas periungueales.



**Figuras 24 y 25.** Verrugas periungueales, en las manos y sobre tatuaje artístico.



## 6. Onicopatía psoriásica

### 6.1. Características epidemiológicas

#### 6.1.1. Frecuencia

Se diagnosticaron 16 casos de psoriasis, que representan un 4,78% del total de los pacientes (ver apartado 2 de los resultados, manifestaciones cutaneomucosas, gráfico 6 y tabla 7) y hubo 8 casos de onicopatía psoriásica, que constituyen un 2,39% del total de los pacientes y un 50% de los que tenían psoriasis.

#### 6.1.2. Sexo

Todos los casos de onicopatía psoriásica ( $n = 8$ ) eran varones; la frecuencia relativa fue del 3,6% para los varones y del 0% para las mujeres. Esta diferencia estuvo próxima pero no llegó a ser estadísticamente significativa (test exacto de Fisher  $P = 0,055$ ).

#### 6.1.3. Edad

El rango de edades abarcó desde 19 a 49 años, con una media de 32,25 y desviación típica 9,38, mediana 30. No hubo diferencia significativa con la media de edades del resto de los pacientes (tabla 20).

#### 6.1.4. Factores de riesgo

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de ningún factor de riesgo entre los pacientes con onicopatía psoriásica y los demás. La distribución de las frecuencias de los factores de riesgo según el sexo en los 8 pacientes con onicopatía psoriásica se muestra en la tabla 20.

#### 6.1.5. Marcadores biológicos y clasificación

Los valores medios de CD4, CD4/CD8, carga vírica, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por el VIH y porcentaje de casos de sida se muestran en la tabla 20. No hubo diferencias significativas en estos valores con el resto de los pacientes, salvo en la carga vírica, que fue significativamente mayor en los pacientes con onicopatía psoriásica (Mann-Whitney  $P = 0,005$ ).

#### 6.1.6. Fármacos asociados

Estudiando todos los fármacos asociados comparativamente entre los pacientes con onicopatía psoriásica y el resto, sólo se encontró asociación estadística con la sulfadiacina (test exacto de Fisher  $P = 0,047$ ). A esta asociación, muy próxima al límite

de la significación estadística, no le dimos valor, puesto que sólo constaba que recibieran sulfadiacina 2 pacientes, uno de los cuales tenía onicopatía psoriásica. Es de destacar que ni recibir TARGA ni AZT se asociaban con una menor frecuencia de onicopatía psoriásica (tabla 20).

#### **6.1.7. Enfermedades asociadas**

Los pacientes con onicopatía psoriásica presentaron serología indicativa de infección activa para el VHB (HBsAg positivo) con una frecuencia (33,33%) significativamente ( $\chi^2 = 6,04$   $P = 0,049$ ) más alta que el resto (6,59%) (tabla 20). De igual forma, los pacientes con psoriasis tenían serología positiva indicativa de infección activa por el VHB con mayor frecuencia que los que no tenían psoriasis ( $\chi^2 = 8$   $P = 0,018$ ). La serología positiva para el VHC también fue más frecuente en los pacientes con onicopatía psoriásica, pero la diferencia no fue significativa (tabla 20).

No se encontraron diferencias entre los pacientes con onicopatía psoriásica y el resto de los pacientes en otras enfermedades asociadas o dermatosis previas o actuales.

## **6.2. Características clínicas**

### **6.2.1. Dermatosis actuales asociadas**

Todos los pacientes con onicopatía psoriásica tenían simultáneamente psoriasis cutánea: eritrodermia en 1 caso, placas generalizadas en 4 casos y psoriasis flexural en otros 4. Tres pacientes (37,5%) tenían psoriasis antes de adquirir la infección por el VIH y referían antecedentes familiares de psoriasis, mientras que en los otros 5 (62,5%) la psoriasis apareció después de la infección por el VIH y no referían antecedentes familiares.

### **6.2.2. Características de la onicopatía**

De los 8 pacientes, 7 tenían afectación de uñas de las manos y 6 de uñas de los pies, 5 tenían afectación simultánea de las manos y los pies, 2 tenían afectación exclusiva de las manos y 1 afectación exclusiva de los pies. El número de uñas afectas varió de 4 a 20 (media 10,5, desviación típica 6,3, mediana 9). En 3 casos se efectuaron estudios micológicos para valorar la posibilidad de onicomycosis asociada, con resultado negativo.

Las alteraciones morfológicas de onicopatía psoriásica que presentaba cada uno de los 8 pacientes se muestran en la tabla 19. Cabe destacar:

- El piqueteado ungueal (“pitting”) (figura 26), la xantoniquia “en mancha de aceite” y la onicólisis fueron los signos más frecuentes, pero no hubo ningún signo que estuviera presente en todos los casos.
- La mitad de los pacientes (4) presentaba perionixis, cuya intensidad iba desde un eritema periungueal (figura 27A), pasando por lesiones eritematodescamativas psoriásicas del pliegue ungueal proximal (figura 27B), hasta una intensa paroniquia inflamatoria asociada a lesiones queratósicas y pustulosas, semejante a la queratodermia blenorragica del síndrome de Reiter (figura 28).
- En 6 de los 8 casos concurrían varios signos morfológicos de onicopatía psoriásica, mientras que en los otros 2 sólo estaba presente un signo. En un paciente se manifestó exclusivamente por xantoniquia, sin otras alteraciones ungueales sugestivas de psoriasis; el estudio micológico negativo y la respuesta al tratamiento con acitretina (indicada por la extensa psoriasis cutánea asociada) confirmaron el diagnóstico. En otro paciente la onicopatía psoriásica se manifestó exclusivamente por piqueteado.

**TABLA 19**  
**Características morfológicas de los casos de onicopatía psoriásica**

	1	2	3	4	5	6	7	8	TOTAL
<b>Piqueteado</b>	Sí	Sí	Sí		Sí	Sí		Sí	6 (75%)
<b>Xantoniquia</b>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí		6 (75%)
<b>Onicólisis</b>	Sí	Sí	Sí		Sí		Sí		5 (62,5%)
<b>Perionixis</b>		Sí	Sí			Sí	Sí		4 (50%)
<b>Onicorrexix</b>	Sí	Sí	Sí				Sí		4 (50%)
<b>Hiperqueratosis</b>		Sí	Sí				Sí		3 (37,5%)
<b>Pérdida de cutícula</b>	Sí	Sí					Sí		3 (37,5%)
<b>Líneas de Beau</b>	Sí					Sí			2 (25%)
<b>Onicomadesis</b>						Sí			1 (12,5%)
<b>Leuconiquia verdadera</b>							Sí		1 (12,5%)

### 6.3. Tratamiento

No se indicó tratamiento para la onicopatía psoriásica. Cuatro de los 8 pacientes (50%) fueron tratados con acitretina oral por psoriasis cutánea grave asociada, con mejoría o remisión de la onicopatía psoriásica. En un caso, tanto la instauración del tratamiento con acitretina como la supresión del mismo por el paciente, daban lugar a la aparición de líneas de Beau en las uñas psoriásicas. Un paciente presentó hipertransaminasemia, que se resolvió al bajar la dosis de acitretina de 50 a 25 mg/d.

**TABLA 20**  
**Comparación de los pacientes con onicopatía psoriásica y el resto**

	Onicopatía psoriásica		Sin onicopatía psoriásica		P	χ2	OR (IC 95%)
	n	(%) media (dt)	n	(%) media (dt)			
<b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS</b>							
Edad	8	32,25 (9,38)	327	34,30 (8,16)	0,384		
Tiempo desde el diagnóstico	7	4,14 (3,80)	282	6,12 (4,06)	0,218		
Sexo					0,055	4,23	0,96 (0,94-2,48)
Varón	8 (100%)		213 (65,14%)				
Mujer	0		114 (34,86%)				
Mecanismo de transmisión (♂)							
UDVP	4 (50%)		143 (67,14%)				
Homosexual	0		26 (12,21%)				
Heterosexual	2 (25%)		25 (11,74%)				
Hemofilia	1 (12,5%)		5 (2,35%)				
Varios	0		7 (3,29%)				
Desconocido	1 (12,5%)		7 (3,29%)				
Mecanismo de transmisión (♀)							
UDVP	0		74 (64,91%)				
Heterosexual	0		32 (28,07%)				
Vertical	0		1 (0,88%)				
Varios	0		6 (5,26%)				
Desconocido	0		1 (0,88%)				
<b>MARCADORES Y CLASIFICACIÓN</b>							
CD4	7	200,14 (168,31)	296	329,31 (255,57)	0,201		
CD4/CD8	7	0,21 (0,17)	232	0,36 (0,29)	0,159		
Carga vírica	7	279118 (316148)	260	85328 (183514)	0,005		
Categoría CDC	8		310		0,813		
A1	0		35 (11,29%)				
A2	2 (25%)		63 (20,32%)				
A3	1 (12,5%)		21 (6,77%)				
B1	0		15 (4,84%)				
B2	0		28 (9,03%)				
B3	1 (12,5%)		18 (5,81%)				
C1	0		4 (1,29%)				
C2	1 (12,5%)		29 (9,35%)				
C3	3 (37,5%)		89 (28,71%)				
Caso de sida	8		308		0,244	1,36	2,53 (0,5-12,75)
Sí	6 (75%)		167 (54,22%)				
No	2 (25%)		141 (45,78%)				
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>							
Presenta enfermedades asociadas	6 (75%)		252 (79,75%)		0,668	0,11	0,76 (0,15-3,86)
Tuberculosis	4 (50%)		102 (32,80%)		0,308	1,04	2,05 (0,50-8,36)
Hepatitis por VHB	0		26 (8,23%)		1,000	0,72	0,92 (0,89-0,95)
Hepatitis por VHC	0		50 (15,82%)		0,614	1,50	0,84 (0,80-0,88)
Otras hepatopatías	1 (12,5%)		19 (6,01%)		0,403	0,57	2,23 (0,26-19,09)
<b>SEROLOGÍAS</b>							
VHB	6		167		0,049	6,04	
Positiva	2 (33,33%)		11 (6,59%)				
Infección pasada	3 (50%)		105 (62,87%)				
Negativa	1 (16,67%)		51 (30,54%)				
VHC	6		181		0,479	0,35	
Positiva	4 (83,33%)		131 (72,36%)				
Negativa	1 (16,67%)		50 (27,62%)				
<b>DERMATOSIS PREVIAS</b>							
Antecedentes de dermatosis previas	3 (37,5%)		26 (7,95%)		0,024	8,62	6,95 (1,23-36,12)
Psoriasis	3 (37,5%)		3 (0,92%)		0,000	59,41	64,8 - -
<b>DERMATOSIS ASOCIADAS</b>							
Presentó dermatosis asociadas	3 (37,5%)		164 (50,15%)		0,490	0,48	1,66 0,39-7,04
Psoriasis	2 (25%)		8 (2,47%)		0,020	13,72	13,29 1,12-89,53
<b>DERMATOSIS ACTUALES</b>							
Presenta otras dermatosis actuales	8 (100%)		320 (97,86%)		0,676	0,17	1,02 1,01-1,04
Psoriasis	8 (100%)		8 2,45%		0,000	163,40	2 1,22-3,26
Dermatitis seborreica	4 (50%)		141 (43,12%)		0,698	0,15	1,32 0,32-5,37
Periodontitis	4 (50%)		166 (50,76%)		0,966	0,00	0,97 0,24-3,94
Tatuajes	3 (37,5%)		135 (41,28%)		0,830	0,05	0,85 0,2-3,63
<b>TRATAMIENTO</b>							
Ningún fármaco	1 (12,5%)		74 (22,63%)		0,497	0,46	2,04 0,25-16,91
Antirretrovíricos	6 (75%)		225 (68,81%)		0,708	0,14	1,36 0,27-6,8
TARGA	3 (37,5%)		162 (49,54%)		0,723	0,45	0,61 0,14-2,6
Sulfadiazina	1 (12,5%)		1 (0,31%)		0,047	19,57	46,57 2,64-822,32



**Figura 26.**

Onicopatía psoriásica (caso 1, tabla 19). Piqueteado, líneas de Beau, onicólisis, ausencia de cutícula (A) y onicorrhexis (B).



**Figura 27.**

(A) Perionixis eritematosa y (B) eritematodescamativa. Traquioniquia, xantoniquia, hiperqueratosis. Además, melanoniquia inducida por AZT (caso 2 tabla 19).







**Figura 28 (A), (B) y (C).** Onicopatía psoriásica. Onicodistrofia intensa, hiperqueratosis subungueal, onicólisis, paroniquia, xantoniquia, leuconiquia verdadera. Queratodermia blenorragica. Caso 7 de la tabla 19.

## 7. Melanoniquia

Describiremos inicialmente los resultados del estudio de los casos de melanoniquia considerada globalmente y a continuación trataremos por separado la melanoniquia inducida por AZT y la no relacionada con AZT.

### 7.1. Frecuencia

En 28 pacientes (8,36%) se detectó pigmentación oscura de la lámina ungueal (melanoniquia), en forma de bandas longitudinales (melanoniquia longitudinal), generalmente sobre pigmentación difusa tenue y en ocasiones asociadas a bandas transversales y pigmentación difusa marcada. Veinticinco tenían melanoniquia en el momento de iniciar su participación en el estudio y 3, que no tenían melanoniquia cuando los exploramos por primera vez, la desarrollaron posteriormente (tras iniciar tratamiento con AZT en 2 casos y con hidroxiurea en 1).

### 7.2. Relación con las variables epidemiológicas, parámetros inmunitarios y enfermedades asociadas (Tabla 21)

**7.2.1. Sexo.** Aunque la mayoría de los que tenían melanoniquia eran varones, como corresponde al predominio del sexo masculino en nuestros pacientes, la frecuencia relativa de melanoniquia fue algo mayor en las mujeres (8,8% y 8,1% respectivamente), diferencia que no fue significativa.

**7.2.2. Edad.** La media de las edades de los pacientes con melanoniquia ( $m = 37,36$ ,  $dt = 10,39$ ) fue algo más elevada que la de los que no la tenían ( $m = 33,96$ ,  $dt = 7,91$ ). Aunque esta diferencia no fue significativa en el análisis univariado ( $P = 0,113$ ), alcanzó significación estadística en el análisis multivariante ( $P = 0,010$ ) (tabla 23).

**7.2.3. Otras variables.** No se encontró asociación estadística entre la melanoniquia y el factor de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH, tasa de linfocitos T CD4 +, cociente CD4/CD8, carga vírica, ser o no caso de sida, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por el VIH, ni con las enfermedades asociadas, incluyendo la toxoplasmosis (no hubo casos de melanoniquia con toxoplasmosis asociada) (tabla 21).

### 7.3. Relación con fármacos

Hubo asociación estadística entre la melanoniquia y el recibir tratamiento con zidovudina (AZT), simultáneamente (tabla 21,  $\chi^2 = 10,15$   $P = 0,001$ ) o, mayor aun, en el transcurso de 1 año antes ( $\chi^2 = 22,48$   $P = 0,000$  OR = 6,2 IC 95%: 2,69-14,27). También hubo asociación con zalcitabina (ddC) ( $\chi^2 = 5,83$   $P = 0,016$ ). No se encontró asociación estadística con ningún otro fármaco, incluyendo el fluconazol y el TMP-SMZ, que están descritos en la literatura como causas de melanoniquia. Uno de los 2 pacientes de la serie que recibieron hidroxiurea desarrolló melanoniquia (3,57% de los casos de melanoniquia, tabla 21); aunque por la secuencia temporal consideramos que hubo una relación causa-efecto entre la hidroxiurea y la melanoniquia en nuestro paciente, no se puede valorar estadísticamente por ser un solo caso.

Con objeto de evaluar si la asociación estadística entre ddC y melanoniquia era independiente del empleo simultáneo de AZT, se efectuó un análisis bifactorial del uso conjunto de AZT con todos los demás fármacos. Se encontró que el 83,33% de los pacientes que recibían ddC recibían también AZT ( $\chi^2 = 47,36$   $P = 0,000$  OR = 16,18 IC 95%: 5,98-43,80) y no había asociación entre ddC y melanoniquia independientemente del uso conjunto de AZT. De modo que, aunque las dos fármacos se asociaron estadísticamente con la presencia de melanoniquia, la asociación real es la de AZT y ddC es una variable confusora (artefacto estadístico).



**TABLA 21**  
**Comparación de los pacientes con melanoniquia y el resto**

	Con melanoniquia			Sin melanoniquia					
	n	(%)	media (dt)	n	(%)	media (dt)	P	$\chi^2$	OR (IC 95%)
<b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS</b>									
Edad	28		37,36 (10,39)	307		33,96 (7,91)	0,113		
Tiempo desde el diagnóstico	23		5,22 (3,91)	266		6,14 (4,07)	0,208		
Sexo							0,844	0,39	108 (0,48-2,43)
Varón	18	(64,28%)		203	(66,12%)				
Mujer	10	(35,71%)		104	(33,88%)				
<b>Mecanismo de transmisión (♂)</b>									
UDVP	8	(44,44%)		139	(68,47%)				
Homosexual	4	(22,22%)		22	(10,84%)				
Heterosexual	4	(22,22%)		23	(11,33%)				
Hemofilia	0			6	(2,95%)				
Varios	2	(11,11%)		5	(2,46%)				
Desconocido	0			8	(3,94%)				
<b>Mecanismo de transmisión (♀)</b>									
UDVP				67	(64,42%)				
Heterosexual	7	(70%)		29	(27,88%)				
Vertical	3	(30%)		1	(0,96%)				
Varios	0			6	(5,77%)				
Desconocido	0			1	(0,96%)				
<b>MARCADORES Y CLASIFICACIÓN</b>									
CD4	27		313,04 (205,25)	276		327,63 (259,03)	0,865		
CD4/CD8	21		0,48 (0,46)	218		0,36 (0,27)	0,192		
Carga vírica	26		61001,7 (97157,1)	267		87137,8 (186539)	0,914		
Categoría CDC	27			283			0,945	0,11	
A1	3	(11,11%)		32	(11,30%)				
A2	7	(25,93%)		58	(20,49%)				
A3	0			22	(7,77%)				
B1	1	(3,7%)		14	(4,95%)				
B2	4	(14,81%)		24	(8,48%)				
B3	1	(3,7%)		18	(6,36%)				
C1	0			4	(1,41%)				
C2	2	(7,41%)		28	(9,89%)				
C3	9	(33,33%)		83	(29,33%)				
Caso de sida	27			298			0,261	1,26	0,63 (0,29-1,4)
Sí	12	(44,44%)		161	(54,03%)				
No	15	(55,55%)		128	(42,95%)				
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>									
Presenta enfermedades asociadas	22	(78,57%)		236	(79,73%)		0,884	0,02	0,93 (0,36-2,40)
Tuberculosis	7	(25%)		99	(34,02%)		0,333	0,94	0,64 (0,26-1,57)
Toxoplasmosis	0			13	(4,01%)		0,613	1,28	0,96 (0,93-0,98)
NPC	1	(3,57%)		27	(9,12%)		0,490	1,00	0,37 (0,05-2,82)
Otras neumonías	4	(14,28%)		23	(7,77%)		0,272	1,42	1,98 (0,63-6,19)
<b>DERMATOSIS ACTUALES</b>									
Presenta otras dermatosis actuales	28	(100%)		300	(97,72%)		0,540	0,65	-
Pigmentación	3	(10,71%)		7	(2,28%)		<b>0,042</b>	6,30	5,14 (0,80-24,10)
cutánea	3	(10,71%)		4	(1,30%)		<b>0,010</b>	11,1	9,09 (1,24-56,24)
mucosa	1	(3,57%)		4	(1,30%)		0,355	0,9	2,81 (0,05-29,56)
<b>TRATAMIENTO</b>									
Ningún fármaco	5	(17,86%)		70	(22,8%)		0,548	0,36	1,36 (0,5-3,7)
Antirretrovíricos	23	(82,14%)		208	(67,75%)		0,115	2,48	2,19 (0,81-5,93)
AZT	15	(53,57%)		78	(25,41%)		<b>0,001</b>	10,15	3,39 (1,54-7,43)
ddC	6	(21,43%)		24	(7,82%)		<b>0,016</b>	5,83	3,22 (1,19-8,7)
TARGA	21	(75%)		144	(46,91%)		<b>0,004</b>	8,10	3,4 (1,4-8,22)
Fluconazol	1	(3,57%)		4	(1,30%)		-	-	-
TMP-SMZ	2	(7,14%)		29	(9,45%)		1,00	0,16	0,74 (0,08-3,21)
Hidroxiurea	1	(3,57%)		1	(0,33%)		-	-	-

## 7.4. Relación con características fenotípicas indicativas del grado de melaninogénesis (tabla 22)

### 7.4.1. Raza

En nuestra serie total de 335 pacientes había 332 de raza blanca (10 de los cuales eran gitanos), 2 negros (uno africano y una sudamericana) y 1 mulata brasileña. Uno de los negros (50% de los negros o 33,33% de negros y mulatos) presentó melanoniquia, lo que constituye una frecuencia relativa mucho más elevada que la que presentaron los pacientes blancos (7,83 % incluidos los gitanos), pero es evidente que una muestra de tamaño tan exiguo no permite hacer inferencias seguras, debido a la falta de precisión estadística. Sin embargo, la prueba chi cuadrado demostró diferencia significativa ( $\chi^2 = 26,06$   $P = 0,000$ ) en la frecuencia de melanoniquia en los tres grupos raciales considerados (negros o mulatos, gitanos y blancos no gitanos), analizados conjuntamente en una tabla de contingencia 3 x 2 (última fila de la tabla 22). Además, la presencia de melanoniquia se asoció significativamente ( $\chi^2 = 23,33$   $P = 0,000$ ) con el pertenecer al grupo étnico gitano (el 50% de los gitanos presentó melanoniquia longitudinal, en comparación con el 7,1% de los no gitanos).

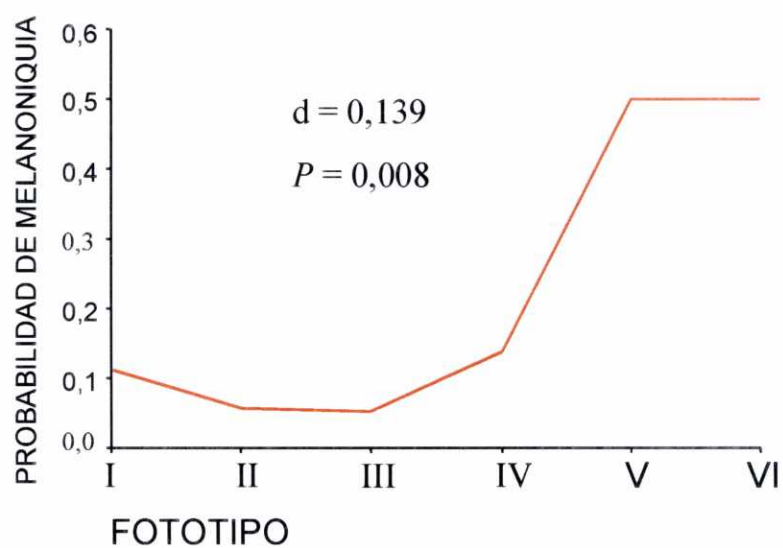
### 7.4.2. Fototipo

Se encontró asociación estadística ( $\chi^2 = 28,44$   $P = 0,000$ ) entre la melanoniquia y el fototipo cutáneo de Fitzpatrick. Para ver el sentido de esta asociación, se calculó la *d* de Somer, que es un estadístico que proporciona una medida direccional de las asociaciones entre variables, tanto cuantitativas como ordinales (un fototipo IV no es el doble de un fototipo II). Se obtuvieron los valores  $d = 0,139$   $P = 0,008$ . Como se aprecia en los gráficos 18 a 20, la probabilidad de presentar melanoniquia aumenta conforme lo hace el número del fototipo y es mayor en los que indican un grado superior de pigmentación cutánea.

### 7.4.3. Relación con otras características fenotípicas (tabla 22)

También hubo asociación significativa ( $\chi^2 = 11,468$   $P = 0,03$ ) con el color del cabello (presentaron melanoniquia el 15,6% de los que tenían el pelo negro, el 4,7% de los que lo tenían castaño y el 2,3% de los que lo tenían rubio o pelirrojo) y con el color del iris (17,1% de los que tenían el iris oscuro, el 9,9% de los que lo tenían marrón y el 2,4% de los que lo tenían azul o verde,  $\chi^2 = 7,661$   $P = 0,022$ ).

### Probabilidad de melanoniquia según el fototipo



**Gráfico 18**

d: d de Somer

P: significación estadística

**TABLA 22**  
**Comparación de datos fenotípicos indicadores del grado de melaninogénesis entre los pacientes con melanoniquia y el resto**

	Con melanoniquia		Sin melanoniquia		P	$\chi^2$
	n	(%)	n	(%)		
<b>FOTOTIPO</b>	28		270		<b>0,000</b>	<b>28,44</b>
I	1	(3,57%)	8	(2,96%)		
II	4	(14,28%)	66	(24,44%)		
III	7	(25%)	127	(47,04%)		
IV	10	(35,71%)	63	(23,33%)		
V	5	(17,86%)	5	(1,85%)		
VI	1	(3,57%)	1	(0,37%)		
<b>COLOR DEL CABELLO</b>	24		256		<b>0,003</b>	<b>11,47</b>
Rubio	1	(4,17%)	41	(16,05%)		
Pelirrojo	0		1	(0,39%)		
Castaño	6	(25%)	122	(47,66%)		
Moreno	17	(70,83%)	92	(35,94%)		
<b>COLOR DEL IRIS</b>	24		255		<b>0,022</b>	<b>7,66</b>
Azul	0		36	(14,12%)		
Verde	2	(8,33%)	45	(17,65%)		
Castaño	16	(67,71%)	145	(56,86%)		
Oscuro	6	(25%)	81	(31,76%)		
<b>RAZA</b>	28		307		<b>0,000</b>	<b>26,06</b>
Blancos no gitanos	22	(78,57%)	300	(97,72%)		
Gitanos	5	(17,85%)	5	(1,67%)		
Negros o mulatos	1	(3,57%)	2	(0,67%)		

### 7.5. Análisis multivariante

Tras elegir las variables más significativas según los análisis univariados, se elaboró un modelo de regresión logística, considerando como variable dependiente la presencia de melanoniquia y como independientes el fototipo, la edad, el sexo y la AZT (tabla 23) y se demostró que los factores que determinan una mayor probabilidad de presentar melanoniquia son el recibir AZT, el fototipo alto y la edad avanzada. El mayor factor de riesgo es recibir AZT (OR = 7,19 IC 95% 2,93-17,67), pero tanto esta condición como el hecho de tener un fototipo cutáneo alto (IV-VI) (OR = 2,85 IC 95% 1,65-4,96) son factores que independientemente determinan riesgo de melanoniquia (gráficos 18, 19 y 20).

TABLA 23

Modelo de regresión logística para la presencia de melanoniquia, ajustando por las variables fototipo, recibir o no AZT, sexo y edad.

Variable	B	EE	P	OR	IC 95% (OR)
Fototipo	1,050	0,281	<b>0,000</b>	2,86	1,65-4,96
AZT	1,973	0,459	<b>0,000</b>	7,19	2,93-17,67
Sexo	0,296	0,471	0,530	1,34	0,53-3,39
Edad	0,064	0,025	<b>0,010</b>	1,07	1,01-1,12

### Probabilidad de melanoniquia según el fototipo y recibir o no AZT

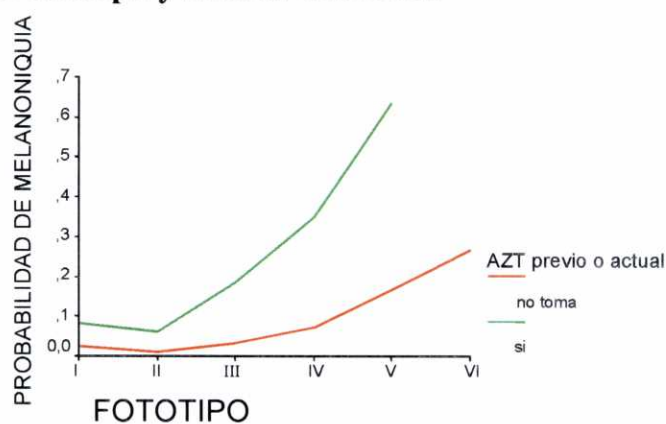


Gráfico 19

### Probabilidad de melanoniquia según la edad y el fototipo

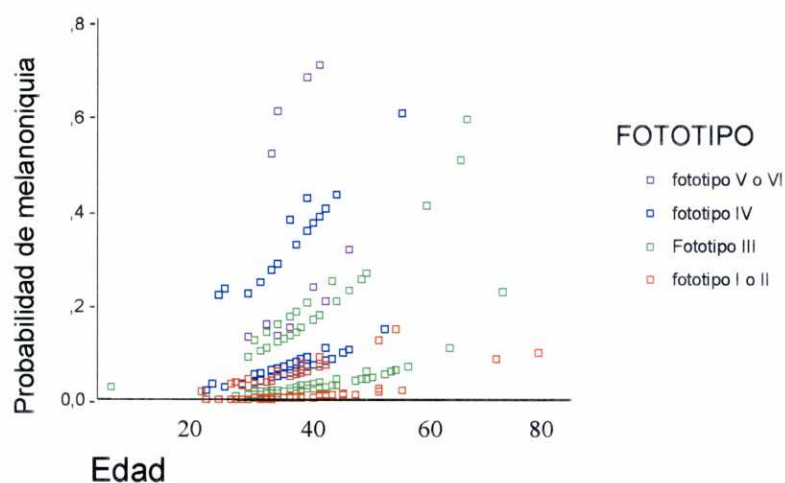


Gráfico 20

## 7.A. Melanoniquia inducida por AZT

### 7.A.1. Características epidemiológicas

#### 7.A.1.1. Frecuencia

Hubo 18 casos de melanoniquia inducida por AZT, que representan un 5,37% de todos los pacientes y el 18,75% de los que tomaron AZT. Constituyen el 64,29% de todos los casos de melanoniquia longitudinal.

#### 7.A.1.2. Sexo

El 66,66% eran varones y el 33,33% mujeres; dado que en la muestra completa de 335 pacientes hay doble número de varones que de mujeres, esta diferencia no fue significativa ( $\chi^2 = 0,00$   $P = 0,948$ ). De hecho, considerando sólo los pacientes que tomaron AZT (tabla 25), la frecuencia relativa fue mayor en las mujeres: el 21,4% de las mujeres que tomaron AZT desarrolló ML-AZT, en comparación con el 17,6% de los varones; esta diferencia de porcentajes no alcanzó significación ( $P = 0,66$ ).

#### 7.A.1.3. Edad

El rango de edades abarcó desde 23 a 62 años, con una media de 37,5 (IC 95% 32,91-42,09) y una desviación típica de 9,22 años. La media de edades de los pacientes que tomaron AZT y no desarrollaron melanoniquia inducida por AZT fue 33,18 años (desviación típica 7,84); esta diferencia estuvo próxima a alcanzar significación estadística (Mann-Whitney  $P = 0,065$ ).

#### 7.A.1. 4. Factores de riesgo

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de melanoniquia inducida por AZT entre los pacientes con diferentes factores de riesgo. La distribución de éstos según el sexo se muestra en las tablas 24 y 25.

#### 7.A.1.5. Fototipo

Ningún paciente con fototipo VI fue tratado con AZT. De los pacientes con fototipos IV y V que fueron tratados con AZT, el 40% presentó ML-AZT, mientras que de los pacientes con fototipos 1 ó 2 y 3 sólo la presentaron el 12,5%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 8,426$   $P = 0,015$ ). La regresión múltiple (tabla 26) mostró que el tener un fototipo cutáneo alto es el factor que determina una mayor

probabilidad de desarrollar melanoniquia en los pacientes que reciben AZT, como se aprecia en el gráfico 21.

#### **7.A.1.6. Fármacos y enfermedades asociadas.**

No se encontró asociación estadística entre el empleo de ningún fármaco y el desarrollo de ML-AZT, comparando los pacientes que recibieron AZT y presentaron ML-AZT con los que recibieron AZT y no desarrollaron melanoniquia. Tampoco hubo relación con las enfermedades asociadas.

#### **7.A.1.7. Marcadores biológicos y clasificación**

Las cifras medias de linfocitos T CD4 +, el cociente CD4/CD8, la carga vírica, el tiempo desde el diagnóstico de la infección por el VIH y el porcentaje de casos de sida en los pacientes con melanoniquia inducida por AZT se exponen en las tablas 24 y 25. No hubo diferencias significativas en ninguna de estas variables con respecto a los pacientes que recibieron AZT y no desarrollaron melanoniquia inducida por AZT (tabla 25).

**TABLA 24**  
**Comparación de diversas variables entre los pacientes con melanoniquia inducida por AZT y el resto**

	Melanoniquia por AZT			Sin melanoniquia por AZT					
	n	(%)	media (dt)	n	(%)	media (dt)	P	$\chi^2$	OR (IC 95%)
<b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS</b>									
Edad	18		37,5 (9,22)	317		34,06 (8,09)	0,089		
Tiempo desde el diagnóstico	15		5,93 (3,95)	275		6,06 (4,07)	0,732		
Sexo							0,949	0,04	0,97 (0,35-2,65)
Varón	12	(66,67%)		209	(65,93%)				
Mujer	6	(33,33%)		108	(34,07%)				
Mecanismo de transmisión (♂)									
UDVP	5	(41,67%)		142	(67,94%)				
Homosexual	4	(33,33%)		22	(10,53%)				
Heterosexual	2	(16,67%)		25	(11,96%)				
Hemofilia	0			6	(2,87%)				
Varios	1	(8,33%)		6	(2,87%)				
Desconocido	0			8	(3,83%)				
Mecanismo de transmisión (♀)									
UDVP	4	(66,67%)		70	(64,81%)				
Heterosexual	2	(33,33%)		30	(27,78%)				
Vertical	0			1	(0,93%)				
Varios	0			6	(5,56%)				
Desconocido	0			1	(0,93%)				
<b>MARCADORES Y CLASIFICACIÓN</b>									
CD4	18		319,94 (217,22)	285		326,73 (256,94)	0,832		
CD4/CD8	14		0,39 (0,18)	225		0,36 (0,30)	0,251		
Carga vírica	17		57053,4 (97157,1)	276		86528,7 (184138)	0,894		
Categoría CDC	18			292			0,943	2,86	
A1	3	(16,67%)		32	(10,96%)				
A2	5	(27,78%)		60	(20,55%)				
A3	0			22	(7,53%)				
B1	1	(5,56%)		14	(4,79%)				
B2	1	(5,56%)		27	(9,25%)				
B3	1	(5,56%)		18	(6,16%)				
C1	0			4	(1,37%)				
C2	2	(11,11%)		28	(9,59%)				
C3	5	(27,78%)		87	(29,79%)				
Caso de sida	18			298			0,366	0,82	0,64 (0,25-1,68)
Sí	8	(44,44%)		165	(55,37%)				
No	10	(55,55%)		133	(44,63%)				
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>									
Presenta enfermedades asociadas	14	(77,77%)		244	(79,74%)		0,769	0,04	0,89 (0,28-2,8)
Tuberculosis	4	(22,22%)		102	(33,89%)		0,307	1,04	0,56 (0,18-1,74)
Toxoplasmosis	0			13	(4,25%)		1,000	0,80	0,96 (0,93-0,98)
NPC	0			28	(9,15%)		0,383	1,80	0,91 (0,88-0,94)
Otras neumonías	4	(22,22%)		23	(7,52%)		0,052	4,81	3,52 (1,07-11,55)
<b>DERMATOSIS ACTUALES</b>									
Presenta otras dermatosis actuales	18	(100%)		310	(97,79%)		1,000	0,41	1,06 (1,03-1,09)
Pigmentación	2	(11,11%)		8	(2,52%)		0,095	4,34	4,83 (0,46-26,92)
cutánea	2	(11,11%)		5	(1,58%)		<b>0,048</b>	7,57	7,80 (0,68-51,68)
mucosa	1	(5,56%)		4	(1,26%)		0,242	2,14	4,60 (0,09-49,57)
<b>TRATAMIENTO</b>									
Ningún fármaco	2	(11,11%)		73	(23,03%)		0,383	1,4	2,39 (0,54-10,65)
Antirretrovíricos	16	(88,89%)		215	(67,82%)		0,060	3,53	3,79 (0,86-16,82)
AZT	14	(77,78%)		79	(24,92%)		<b>0,000</b>	23,73	10,54 (3,73-32,97)
ddC	5	(27,78%)		25	(7,89%)		0,015	8,27	4,49 (1,48-13,62)
TARGA	14	(77,78%)		151	(47,63%)		<b>0,013</b>	6,19	3,85 (1,24-11,94)
Fluconazol	1	(5,56%)		4	(1,26%)		0,242	2,14	4,60 (0,09-49,57)
TMP-SMZ	3	(16,67%)		28	(8,83%)		0,225	1,24	2,06 (0,36-7,94)
Hidroxiurea	0			2	(0,63%)		1,000	0,11	0,00 -



**TABLA 25**  
**Comparación de diversas variables entre los pacientes con melanoniqia inducida por AZT y los pacientes que recibieron AZT y no desarrollaron melanoniqia inducida por AZT**

	Melanoniqia por AZT			AZT sin melanoniqia por AZT					
	n	(%)	media (dt)	n	(%)	media (dt)	P	$\chi^2$	OR (IC 95%)
<b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS</b>									
Edad	18		37,5 (9,22)	79		33,18 (7,79)	0,063		
Tiempo desde el diagnóstico	15		5,93 (3,95)	66		5,98 (3,46)	0,765		
Sexo							0,643	0,22	1,29 (0,43-3,88)
Varón	12	(66,67%)		57	(72,15%)				
Mujer	6	(33,33%)		22	(27,85%)				
Mecanismo de transmisión (♂)							0,260	4,01	-
UDVP	5	(41,67%)		40	(70,17%)				
Homosexual	4	(33,33%)		7	(12,28%)				
Heterosexual	2	(16,67%)		5	(8,77%)				
Hemofilia	0			1	(1,75%)				
Varios	1	(8,33%)		2	(3,51%)				
Desconocido	0			2	(3,51%)				
Mecanismo de transmisión (♀)									
UDVP	4	(66,67%)		15	(68,18%)				
Heterosexual	2	(33,33%)		5	(22,23%)				
Vertical	0			1	(4,55%)				
Varios	0			1	(4,55%)				
Desconocido	0			0					
<b>MARCADORES Y CLASIFICACIÓN</b>									
CD4	18		319,94 (217,22)	73		263,27 (205,86)	0,258		
CD4/CD8	14		0,39 (0,18)	61		0,34 (0,23)	0,355		
Carga vírica	17		57053,4 (97157,1)	70		89525,56 (188508)	0,846		
Categoría CDC									
A1	3	(16,67%)		4	(5,26%)				
A2	5	(27,78%)		16	(21,05%)				
A3	0			8	(10,53%)				
B1	1	(5,56%)		5	(6,58%)				
B2	1	(5,56%)		5	(6,58%)				
B3	1	(5,56%)		8	(10,53%)				
C1	0			1	(1,32%)				
C2	2	(11,11%)		6	(7,89%)				
C3	5	(27,78%)		23	(30,26%)				
Caso de sida							0,215	1,54	0,52 (0,18-1,47)
Sí	8	(44,44%)		46	(60,53%)				
No	10	(55,55%)		30	(39,47%)				
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>									
Presenta enfermedades asociadas	14	(77,77%)		58	(73,42%)		1,000	0,15	1,27 (0,38-4,28)
Tuberculosis	4	(22,22%)		23	(29,49%)		0,537	0,38	0,68 (0,20-2,30)
Toxoplasmosis	0			4	(5,06%)		1,000	0,95	0,81 (0,73-0,89)
NPC	0			7	(8,86%)		0,342	1,72	0,80 (0,72-0,89)
Otras neumonías	4	(22,22%)		4	(5,06%)		0,037	5,70	5,36 (1,20-23,98)
<b>DERMATOSIS ACTUALES</b>									
Presenta otras dermatosis actuales	18	(100%)		72	(91,14%)				
Pigmentación	2	(11,11%)		3	(3,80%)		0,230	1,60	3,17 (0,24-29,60)
cutánea	1	(5,56%)		1	(1,26%)		0,338	1,34	4,59 (0,06-364,62)
mucosa	1	(5,56%)		3	(3,80%)		0,566	0,11	1,49 (0,03-19,82)
<b>TRATAMIENTO</b>									
Ningún fármaco	2	(11,11%)		0			0,033	8,96	-
ddC	5	(27,78%)		20	(25,32%)		0,775	0,05	1,13 (0,28-3,95)
TARGA	14	(77,78%)		56	(70,89%)		0,556	0,35	1,44 (0,43-4,83)
Fluconazol	1	(5,56%)		2	(2,53%)		0,463	0,45	2,26 (0,04-45,4)
TMP-SMZ	3	(16,67%)		9	(11,39%)		0,691	0,38	1,56 (0,24-7,25)
Hidroxiurea	0			2	(2,53%)		1,000	0,47	0

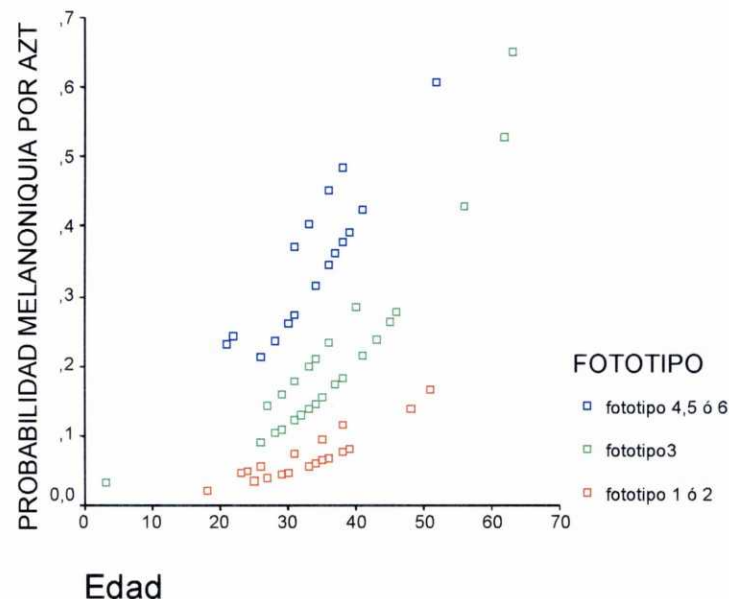
### 7.A.1.8. Análisis multivariante

Al igual que se efectuó con la melanoniquia considerada de forma global en comparación con los pacientes que no tenían melanoniquia, realizamos un modelo de regresión logística de las variables anteriormente consideradas (sexo, edad y fototipo) que, en los pacientes que recibieron AZT, se asociaban con una mayor frecuencia de melanoniquia inducida por dicho fármaco. Tal como ocurría con la melanoniquia globalmente considerada, la regresión múltiple demuestra que la edad, que en el análisis univariado no alcanzaba significación estadística, se asocia de forma significativa ( $B = 0,067$   $P = 0,047$ ) con la melanoniquia inducida por AZT (tabla 26 y gráfico 21). El tener fototipo cutáneo alto (IV, V o VI) aumenta 2,69 veces el riesgo de melanoniquia por AZT ( $OR = 2,69$  IC 95% 1,18-6,13).

**TABLA 26**  
Modelo de regresión logística para la presencia de melanoniquia inducida por AZT, ajustando por las variables fototipo, sexo y edad.

Variable	B	EE	P	OR	IC 95% (OR)
<b>Fototipo</b>	0,990	0,420	<b>0,019</b>	2,69	1,18-6,13
<b>Sexo</b>	0,442	0,617	0,474	1,55	0,46-5,21
<b>Edad</b>	0,067	0,034	<b>0,047</b>	1,07	1,00-1,14

**Probabilidad de melanoniquia por AZT según fototipo, edad y sexo**



**Gráfico 21**

## **7.A.2. Características clínicas**

### **7.A.2.1. Uñas afectadas**

En nuestra serie, la afectación de uñas de los pies fue más frecuente que la de las manos (12 pacientes tenían afectación de uñas de las manos y 15, de los pies; 9 pacientes tenían afectación simultánea de las manos y los pies, 3 tenían afectación exclusiva de las manos y 6 sólo de los pies). El número de uñas con melanoniquia inducida por AZT varió de 1 a 20, con una media de 6,05, desviación típica 5,69 y mediana 4,5. Las uñas afectadas en cada paciente se enumeran en la tabla 27; en la tabla 28 se detalla el número de casos con afectación de cada una de las diferentes uñas: las que se afectaron con la mayor frecuencia fueron las del primer dedo (hubo 11 pacientes con afectación del primer dedo de uno o de ambos pies y 10 con afectación del primer dedo de una o de ambas manos, 3 con afectación simultánea de un primer dedo de manos y pies).

### **7.A.2.2. Patrón de pigmentación y alteraciones asociadas**

En todos los casos había bandas longitudinales (figuras 29 y 30), en un caso había también bandas transversales. Una paciente (caso nº 1 de la tabla 27) tenía asociada hiperpigmentación cutánea difusa, que se intensificó durante el estado de caquexia que precedió a su muerte. Otra paciente (caso nº 12 de la tabla 23, figura 29) asociaba pigmentación de las encías y pigmentación facial fotoinducida tipo melasma.

### **7.A.2.3. Tiempo de evolución previo**

Catorce de los 18 pacientes (77,78%) estaban tomando AZT en el momento en el que les detectamos la melanoniquia y 4 (22,22%) la habían recibido con anterioridad. Sólo en 6 pacientes se pudo precisar el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento con AZT y la aparición de la melanoniquia (tabla 27) (rango 1 a 8 meses, media 4,67 meses, desviación típica 3,01 meses, mediana 5 meses).

### **7.A.2.4. Evolución posterior en pacientes en los que se suspendió la AZT**

Fueron seguidos 4 pacientes después de que se les suspendiese la AZT:

- En uno (caso nº 18 de la tabla 27) se suspendió por pancitopenia atribuida a AZT; a los 6 meses persistía la melanoniquia en las manos y los pies, a los 9 meses se había resuelto por completo.

- En otra paciente (caso n° 16), que presentó anemia macrocítica crónica atribuida a AZT, a los 4 meses persistía la melanoniquia en las manos y los pies, a los 7 meses se había resuelto en las manos y persistía en los pies y a los 13 meses se había resuelto en los pies.
- En otra paciente (caso n° 6), a los 6 meses la melanoniquia era imperceptible en las manos y había disminuido marcadamente de intensidad en los pies (pero se apreciaba a lo largo de toda la lámina ungueal).
- En otra paciente (caso n° 12), quien refería que la pigmentación le había aparecido menos de 1 mes tras empezar a tomar AZT, persistía en las manos, en los pies y en la mucosa oral después de 2 años de haberla suspendido.

**TABLA 27**  
**Características clínicas de los casos de melanoniquia inducida por AZT**

CASO	RAZA/FOTOTIPO	TIEMPO	Nº Y UÑAS AFECTAS	PATRÓN DE PIGMENTACIÓN
1	Gitana/V		20: todas	Melanoniquia longitudinal y transversal. Hiperpigmentación cutánea difusa
2	Blanca no gitana/II		20: todas	Melanoniquia longitudinal
3	Blanca no gitana/IV	3	2: 3ª de la MD y 4ª del PI	Melanoniquia longitudinal
4	Blanca no gitana/IV		6: 1ª, 2ª y 3ª de la MI, 3ª de la MD y 1ª de ambos pies	Melanoniquia longitudinal
5	Blanca no gitana/IV		5: todas las de la MD	Melanoniquia longitudinal
6	Blanca no gitana/IV		6: todas las del PI y 4ª del PD	Melanoniquia longitudinal
7	Blanca no gitana/III	8	4: 1ª y 4ª de la MD, 1ª y 2ª de la MI	Melanoniquia longitudinal
8	Blanca no gitana/II		2: 1ª del pie derecho y 4ª del pie izquierdo	Melanoniquia longitudinal
9	Blanca no gitana/IV		1: 1ª del PD	Melanoniquia longitudinal
10	Blanca no gitana/III		9: todas las de la MI, 1ª de la MD, 1ª y 2ª del PD	Melanoniquia longitudinal
11	Blanca no gitana/IV		3: 1ª de la MD, 2ª y 5ª de la MI	Melanoniquia longitudinal
12	Blanca no gitana/IV	1	11: todas las de la MD, 1ª, 2ª, 3ª de la MI, 1ª y 4ª del PI y 1ª del PD	Melanoniquia longitudinal. Hiperpigmentación mucosa (encías) y cutánea (facial)
13	Gitana/V	7	5: 1ª, 2ª y 5ª del PD y 1ª y 2ª del PI	Melanoniquia longitudinal
14	Blanca no gitana/IV	2	3: 1ª del PD y 2ª y 3ª del PI	Melanoniquia longitudinal
15	Blanca no gitana/III	7	1: 4ª del PI	Melanoniquia longitudinal
16	Blanca no gitana/I		3: 3ª de la MD, 5ª del PD y 4ª del PI	Melanoniquia longitudinal
17	Blanca no gitana/III		5: 1ª y 2ª de la MI y 3ª, 4ª y 5ª del PD	Melanoniquia longitudinal
18	Blanca no gitana/III		3: 1ª de la MI, 5ª de la MD y 4ª del PD	Melanoniquia longitudinal

Tiempo: tiempo (meses) transcurrido desde el inicio del tratamiento con AZT y la observación de melanoniquia

MD: mano derecha

PD: pie derecho

MI: mano izquierda

PI: pie izquierdo

**TABLA 28**  
**Frecuencia de melanoniquia por AZT en las diferentes uñas**

Dedos	Mano derecha	Mano izquierda	Total de manos	Pie derecho	Pie izquierdo	Total de pies
1º	6	9	15	10	5	15
2º	4	9	13	5	4	9
3º	6	6	12	3	4	7
4º	4	4	8	5	8	13
5º	4	5	9	5	3	8

#### 7.A.2.5. Datos analíticos indicativos de mielodepresión. Estudio comparativo

Con objeto de determinar si la presencia de melanoniquia inducida por AZT pudiera ser un marcador clínico de mielodepresión producida por dicho fármaco, realizamos un estudio comparativo de diversos datos del hemograma, que hemos detallado en el apartado de material y métodos, entre los pacientes con melanoniquia inducida por AZT y aquéllos que recibían AZT y no desarrollaron melanoniquia. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (tabla 29).

**TABLA 29**  
**Comparación de los datos del hemograma entre pacientes con melanoniquia inducida por AZT y pacientes que recibían AZT y no desarrollaron melanoniquia por AZT**

Hemograma	Melanoniquia por AZT			AZT sin melanoniquia por AZT			Comparación	
	n	media	dt	n	media	dt	U	P
<b>Hb</b>	18	13,03	2,13	62	13,40	1,70	516,0	0,628
<b>VCM</b>	18	104,19	9,90	61	99,04	12,79	432,0	0,171
<b>Eritrocitos</b>	17	3729411,8	686426,2	61	3943885,2	864892,9	362,0	0,058
<b>Leucocitos</b>	18	4934,4	2284,4	62	5008,4	1785,1	521,5	0,674
<b>Plaquetas</b>	18	191111,1	69720,4	62	189401,6	73340,6	548,5	0,913
<b>VPM</b>	17	7,68	0,92	60	8,05	0,93	376,5	0,101

Hb: hemoglobina (gr/dl)

VCM: volumen corpuscular medio (fl)

VPM: volumen plaquetario medio (fl)

U: U de Mann-Whitney

P: significación estadística

## 7.B. Melanoniquia no inducida por AZT

### 7.B.1. Características epidemiológicas

#### 7.B.1.1. Frecuencia

Hubo 10 casos de melanoniquia no relacionada con AZT, que constituyen un 2,98% de todos los pacientes y el 35,71% de los casos de melanoniquia longitudinal.

#### 7.B.1.2. Sexo y edad

Seis (60%) eran varones y 4 (40%), mujeres. El rango de edades abarcó desde los 24 hasta los 68 años. La media fue 37,1 años, desviación típica 12,77, mediana 32. Aunque entre los pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT había mayor frecuencia relativa de mujeres y mayor edad que el resto de los pacientes, estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

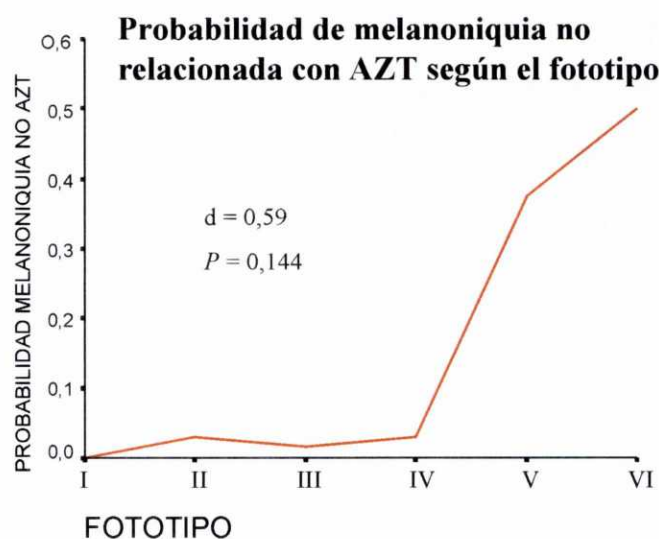
#### 7.B.1.3. Factores de riesgo

En 6 (60%) el factor de riesgo fue el UDVP, en 3 (30%) la transmisión fue heterosexual y en 1 (10%) coexistían ambos factores de riesgo. No hubo ningún caso de melanoniquia no relacionada con AZT en homosexuales (tabla 33).

#### 7.B.1.4. Raza y fototipo

De los 10 pacientes, 1 (10%) era negro africano, 3 (30%) eran gitanos y los otros 6 (60%) eran blancos no gitanos. Comparando las proporciones de los pacientes de cada fototipo con y sin melanoniquia no relacionada con AZT, se encontró una tendencia a la mayor frecuencia de ésta en los fototipos altos (IV-VI). Esta tendencia, sin embargo, no alcanzó significación estadística ( $\chi^2 = 5,194$   $P = 0,075$ ), debido, por una parte, al pequeño tamaño de una de las muestras a comparar ( $n = 10$ ), y, por otra, a que la muestra de pacientes que no presentaron melanoniquia no relacionada con AZT incluye a los pacientes que tenían melanoniquia inducida por AZT, que, como vimos anteriormente, también se asocia con los fototipos altos. Excluyendo a los pacientes con melanoniquia inducida por AZT, es decir, comparando a los que no tuvieron melanoniquia con los que tuvieron melanoniquia no relacionada con AZT, la asociación de éstos con los fototipos altos alcanzó el límite de la significación estadística ( $\chi^2 = 5,996$   $P = 0,050$ ) a pesar del pequeño tamaño de la muestra. Aunque debido al pequeño tamaño de las muestras la  $d$  de Somer no alcanzó significación ( $d = 0,59$   $P = 0,144$ ), el

gráfico obtenido mostró mayor probabilidad de melanoniquia no relacionada con AZT conforme aumenta el número del fototipo en los fototipos altos (gráfico 22).



**Gráfico 22**

#### 7.B.1.5. Regresión logística

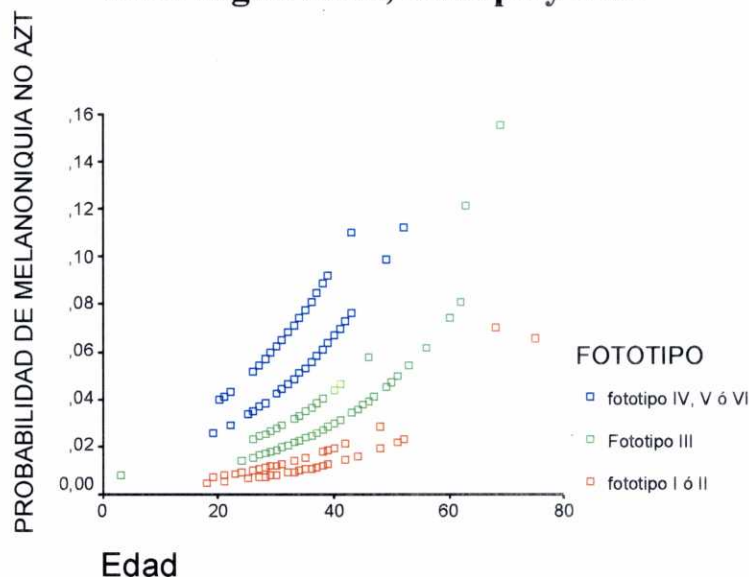
Tomando las variables anteriores que mostraron tendencia a la asociación (sexo, edad y fototipo), se realizó un modelo de regresión logística (tabla 30) en el que se estableció que los fototipos altos, el sexo femenino y la edad avanzada son los factores que tienden a determinar mayor probabilidad de desarrollar melanoniquia no relacionada con AZT (gráfico 23), resultado semejante al los de la melanoniquia globalmente considerada y de la inducida por AZT (gráficos 20 y 21). En el caso de la melanoniquia no inducida por AZT, ninguna de estas variables alcanzó significación estadística (tabla 30), verosíblemente por los mismos motivos expuestos en el apartado anterior.

**TABLA 30**  
**Modelo de regresión logística para la presencia de melanoniquia no relacionada con AZT, ajustando por las variables fototipo, sexo y edad.**

Variable	B	EE	P	OR	IC 95% (OR)
Fototipo	0,841	0,494	0,089	2,32	0,88-6,10
Sexo	0,403	0,668	0,545	1,50	0,40-5,53
Edad	0,048	0,035	0,169	1,05	0,98-1,12



### Probabilidad de melanoniquia no relacionada con AZT según edad, fototipo y sexo



**Gráfico 23**

#### 7.B.1.6. Fármacos y enfermedades asociadas

En la tabla 31 se indican los fármacos que recibían los pacientes en el momento en el que detectamos la melanoniquia, así como los que recibieron en el transcurso de 1 año antes. El número de orden de los casos en dicha tabla se corresponde con los de la tabla 32, en la que se muestran las enfermedades sistémicas asociadas y los de la tabla 34, en la que se muestran otras características clínicas y fenotípicas, como el fototipo y la raza. Cabe destacar que ninguno recibió sulfadiacina ni pirimetamina, dato concordante con el hecho de que ninguno de nuestros pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT tuvo toxoplasmosis.

Con relación a las enfermedades asociadas (tabla 32), la tuberculosis se asoció en 3 casos, las hepatitis víricas en 4, NPC, gastritis por CMV, candidosis esofágica y reacción de hipersensibilidad al nelfinavir en un caso cada una; un caso se asoció a depresión y otro a un intento de suicidio. En 2 casos no constaban enfermedades sistémicas asociadas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las enfermedades asociadas entre los pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT y el resto de los pacientes, ni tampoco con los que no tenían melanoniquia.

**TABLA 31**  
**Fármacos que recibían los pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT**

CASO	MEDICACIÓN ACTUAL	MEDICACIÓN PREVIA
1	Ninguna	Ninguna
2	ddI, 3TC, saquinavir, metadona	metadona
3	Naltrexona, fluoxetina, cloracepato dipotásico, flunitracepam	3TC, d4T, saquinavir
4	Ninguna	Ganciclovir, fluconazol, tuberculostáticos
5	3TC, d4T, indinavir	3TC, d4T, indinavir, TMP-SMZ
6	ddI, d4T, nelfinavir	Ninguna
7	ddI, d4T, indinavir	TMP-SMZ
8	3TC, d4T, saquinavir, metadona, sulpiride	Ninguna
9	ddI, d4T, ritonavir, saquinavir, TMP-SMZ, hidroxiurea	AZT, ddC, ritonavir, TMP-SMZ
10	ddI, d4T, tuberculostáticos	Ninguna

**TABLA 32**  
**Enfermedades sistémicas asociadas en los pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT**

CASO	ESTADIO CDC	ENFERMEDADES ASOCIADAS
1	A2	Hepatitis crónica por VHC
2	B2	Hepatitis crónica por VHC
3	C3	Tuberculosis ganglionar. Endocarditis. Intento de suicidio.
4	C3	Tuberculosis diseminada. Gastritis por CMV. Hepatitis B y C. Esofagitis candidósica
5	B2	No
6	A2	No
7	B2	Hepatitis crónica por VHC. Alergia a nelfinavir.
8	B2	Caquexia. Depresión.
9	C3	NPC
10	C3	Tuberculosis pulmonar

#### **7.B.1.7. Marcadores biológicos y clasificación**

Las cifras medias de linfocitos T CD4 +, cociente CD4/CD8, carga vírica, tiempo desde el diagnóstico de la infección por el VIH y porcentaje de casos de sida en los pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT se exponen en la tabla 33. No hubo diferencias significativas en ninguna de estas variables entre los pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT y el resto, ni tampoco con los que no tenían melanoniquia (es decir, excluyendo del resto de los pacientes a los que tenían melanoniquia inducida por AZT, tabla 33).

**TABLA 33**  
**Comparación de diversas variables entre los pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT y los pacientes sin melanoniquia**

	Melanoniquia no AZT			Sin melanoniquia					
	n	(%)	media (dt)	n	(%)	media (dt)	P	$\chi^2$	OR (IC 95%)
<b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS</b>									
Edad	10		37,1 (12,77)	307		33,96 (7,91)	0,685		
Tiempo desde el diagnóstico	8		4,14 (3,80)	266		6,14 (4,07)	0,107		
Sexo							0,055	4,23	0,96 (0,94-2,48)
Varón	6 (60%)			203 (66,12%)			0,688	0,16	1,30 (0,36-4,71)
Mujer	4 (40%)			104 (33,88%)					
Mecanismo de transmisión (♂)									
UDVP	3 (50%)			139 (68,47%)					
Homosexual	0			22 (10,84%)					
Heterosexual	2 (33,33%)			23 (11,33%)					
Hemofilia	0			6 (2,95%)					
Varios	1 (16,67%)			5 (2,46%)					
Desconocido	0			8 (3,94%)					
Mecanismo de transmisión (♀)									
UDVP	3 (75%)			67 (64,42%)					
Heterosexual	1 (25%)			29 (27,88%)					
Vertical	0			1 (0,96%)					
Varios	0			6 (5,77%)					
Desconocido	0			1 (0,96%)					
<b>MARCADORES Y CLASIFICACIÓN</b>									
CD4	9		299,22 (190,59)	276		327,63 (259,03)	0,989		
CD4/CD8	7		0,66 (0,76)	218		0,36 (0,27)	0,534		
Carga vírica	9		68459,6 (90404,6)	267		87137,8 (186539)	0,716		
Categoría CDC	9			283			0,473		
A1	0			32 (11,30%)					
A2	2 (22,22%)			58 (20,49%)					
A3	0			22 (7,77%)					
B1	0			14 (4,95%)					
B2	3 (33,33%)			24 (8,48%)					
B3	0			18 (6,36%)					
C1	0			4 (1,41%)					
C2	0			28 (9,89%)					
C3	4			83 (29,33%)					
Caso de sida	9			298			0,503	0,45	0,64 (0,17-2,42)
Sí	4 (44,44%)			161 (54,03%)					
No	5 (55,55%)			128 (42,95%)					
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>									
Presenta enfermedades asociadas	8 (80%)			236 (79,73%)			1,000	0,00	1,02 (0,21-4,91)
Tuberculosis	3 (30%)			99 (34,02%)			1,000	0,07	0,83 (0,21-3,28)
Toxoplasmosis	0			13 (4,39%)			1,000	0,46	0,96 (0,93-0,98)
NPC	1 (10%)			27 (9,12%)			1,000	0,01	1,10 (0,13-9,07)
Otras neumonías	0			23 (7,77%)			1,000	0,84	0,92 (0,89-0,95)
<b>DERMATOSIS ACTUALES</b>									
Presenta otras dermatosis actuales	10 (100%)			300 (97,72%)			1,000	0,23	- -
Pigmentación	1 (10%)			7 (2,28%)			0,228	2,35	4,76 (0,10-43,95)
cutánea	1 (10%)			3 (0,98%)			0,121	6,33	11,26 (0,19-153,59)
mucosa	0			5 (1,63%)			1,000	0,17	0 -
<b>TRATAMIENTO</b>									
Ningún fármaco	3 (30%)			70 (22,8%)			0,702	0,28	0,69 (0,17-2,73)
Antirretrovíricos	7 (70%)			99 (32,25%)			1,000	0,22	1,11 (0,28-4,39)
AZT	1 (10%)			78 (25,41%)			0,461	1,22	0,33 (0,04-2,62)
ddC	1 (10%)			24 (7,82%)			0,566	0,06	1,31 (0,16-10,78)
TARGA	7 (70%)			144 (46,91%)			0,202	2,07	2,64 (0,67-10,40)
Fluconazol	0			4 (1,30%)			1,000	0,13	0,00 (0-50,87)
TMP-SMZ	1 (10%)			29 (9,45%)			1,000	0,00	1,07 (0,02-8,18)
Hidroxiurea	1 (10%)			1 (0,33%)			0,062	14,46	34 -

## **7.B.2. Características clínicas**

### **7.B.2.1. Uñas afectadas**

La afectación de las uñas de los pies fue más frecuente que la de las manos: de los 10 pacientes, 8 tenían melanoniquia en uñas de los pies y 6 en uñas de las manos (4 tenían afectación simultánea de manos y pies, 4 afectación exclusiva de los pies y 2 exclusiva de las manos). El número de uñas con melanoniquia varió de 1 a 20, con una media de 7,6, desviación típica de 7,1 y mediana 6. Las uñas afectadas se enumeran en la tabla 34.

### **7.B.2.2. Patrón de pigmentación y alteraciones asociadas**

En todos los casos había bandas longitudinales (figuras 31-33), en un caso había también bandas transversales y pigmentación difusa de la lámina. En una paciente (caso nº 6 de la tabla 28) la melanoniquia se localizaba en 2 uñas que presentaban también onicomycosis confirmada. Una paciente, con emaciación, tenía hiperpigmentación cutánea difusa asociada (caso nº 8 de las tablas 31, 32 y 34). No se observó hiperpigmentación cutánea o mucosa en los otros 9 casos.

### **7.B.2.3. Evolución previa**

Sólo 2 de los 10 pacientes fueron capaces de informar del tiempo previo de evolución de la melanoniquia, que fue de 3 años en el caso nº 6 y de 4 meses en el nº 9. Éste último paciente comenzó a observar melanoniquia en las manos alrededor de 1 mes después de iniciar tratamiento con hidroxiurea para la infección por el VIH (previamente había sido tratado con AZT sin que se produjese pigmentación).

### **7.B.2.4. Evolución posterior**

En una paciente (nº 3 de las tablas 31, 32 y 34) la melanoniquia se resolvió a los 10 meses. En otra paciente (nº 6) la melanoniquia se resolvió más de 1 año después de curarse la onicomycosis: fue disminuyendo de intensidad hasta hacerse imperceptible. En otros 3 pacientes, la melanoniquia persistió mientras fueron seguidos; una de ellas fue tratada con AZT sin que se produjeran cambios aparentes en la melanoniquia. Los otros 5 pacientes sólo fueron vistos por nosotros una vez.

**TABLA 34**  
**Características clínicas de los casos de melanoniquia no relacionada con AZT**

<b>CASO</b>	<b>RAZA/FOTOTIPO</b>	<b>Nº UÑAS</b>	<b>UÑAS AFECTAS</b>	<b>PATRÓN DE MELANONIQUIA</b>
<b>1</b>	Blanco no gitano/II	3	1ª, 4ª y 5ª de pie derecho	Longitudinal
<b>2</b>	Gitano/V	1	5ª de mano izquierda	Longitudinal
<b>3</b>	Blanco no gitano/IV	9	Todas las del pie derecho y 1ª, 3ª, 4ª y 5ª del izquierdo	Longitudinal
<b>4</b>	Negro africano/VI	20	Todas	Longitudinal transversal y difusa
<b>5</b>	Blanco no gitano/IV	1	1ª de mano izquierda	Longitudinal
<b>6</b>	Blanco no gitano/II	2	1ª de ambos pies	Longitudinal
<b>7</b>	Gitano/V	6	1ª de ambas manos, 3ª y 4ª del pie derecho, 2ª y 5ª del izquierdo	Longitudinal
<b>8</b>	Gitano/V	8	Todas las del pie izquierdo, 2ª, 4ª y 5ª del derecho	Longitudinal
<b>9</b>	Blanco no gitano/III	20	Todas	Longitudinal
<b>10</b>	Blanco no gitano/III	6	1ª de mano derecha, 5ª de mano izquierda, 3ª y 4ª de ambos pies	Longitudinal



**Figura 29.** Pigmentación mucosa (A) y melanoniquia (B) por AZT. Caso 12 de la tabla 27.



**Figura 30.** Melanoniquia por AZT en paciente con OSDL. Caso 7, tabla 27.





**Figura 31.** Melanoniquia no relacionada con AZT en un paciente negro. Caso 4, tablas 31, 32 y 34.



**Figura 32.** Melanoniquia por hidroxiurea en paciente que recibió AZT y no desarrolló ML-AZT. Caso 9, tablas 31,32 y 34.



**Figura 33.** Melanoniquia idiopática. Caso 10, tablas 31, 32 y 34.



## 8. Xantoniquia

Se registró este signo en 69 de los 335 pacientes estudiados (20,6%). Diez pacientes presentaron xantoniquia en uñas de las manos y de los pies, 49 exclusivamente en uñas de los pies y los 10 restantes sólo en uñas de las manos. En la tabla 35 se muestran las causas de xantoniquia globalmente considerada. La suma del número de casos de las diferentes causas es mayor de 69 y la de los porcentajes mayor de 100, porque 4 pacientes tenían simultáneamente dos formas de xantoniquia (3 de ellos tenían xantoniquia en las manos producida por el consumo de cigarrillos y xantoniquia de causa no determinada en los pies y el otro tenía xantoniquia por onicomycosis en los pies y por tabaco en las manos). En el gráfico 24 se muestran las frecuencias porcentuales de las diferentes causas en un diagrama de sectores y en los gráficos 25 y 26 se muestran las frecuencias de las causas de xantoniquia, considerando separadamente las uñas de las manos y las de los pies.

Con relación a las causas de xantoniquia, cabe destacar :

- La onicomycosis es la causa más frecuente de xantoniquia considerada en conjunto y supone casi la mitad de los casos (tabla 35 y gráfico 24, figuras 34 y 35). Tan sólo 6 de los 39 pacientes con onicomycosis confirmada no presentaban este signo en alguna de las uñas afectadas. Es también la causa más frecuente de xantoniquia de las uñas de los pies (gráfico 26); sin embargo, en las manos el tabaquismo (figura 36) es la causa más frecuente y la onicomycosis tiene una frecuencia semejante a la de la onicopatía psoriásica (gráfico 25).
- Siete casos de onicomycosis confirmada, clasificados como OSDL, se presentaron clínicamente como xantoniquia con o sin onicolisis, siendo poco aparente o ausente la hiperqueratosis subungueal y otros signos de onicomycosis. Los datos clínicos que se asociaron con el origen micótico de xantoniquia en las uñas de los pies fueron: 1) la ocurrencia simultánea de *tinea pedis*, 2) la presencia, aun escasa, de hiperqueratosis subungueal, 3) morfología con proyecciones longitudinales digitiformes en sentido proximal y 4) la afectación unilateral o asimétrica de los pies (figuras 34 y 35).
- En los casos de xantoniquia en uñas duras y gruesas (paquioniquia) y en ausencia de detritos o hiperqueratosis subungueales, es muy difícil obtener material adecuado para examen directo y cultivo micológicos. En esta situación, el estudio histológico de recortes de la lámina teñidos con PAS se reveló como una técnica apropiada para

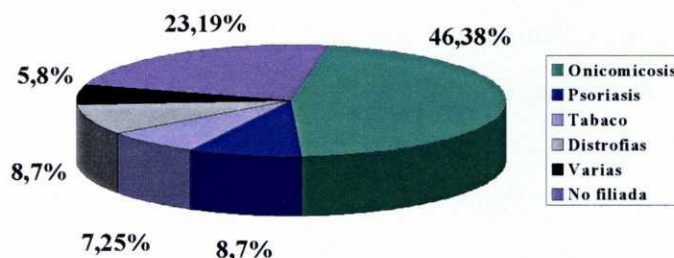
investigar el posible origen fúngico de la xantoniquia y nos ha permitido clasificar como onicomycosis confirmada 5 casos que de otro modo hubiéramos catalogado como xantoniquia no filiada.

- La xantoniquia causada por psoriasis (figura 37) tiene mayor frecuencia relativa en las manos (gráfico 25), debido a que la onicomycosis es mucho menos frecuente en las manos que en los pies. Al igual que ocurre con la onicomycosis, la xantoniquia puede ser el único signo de onicopatía psoriásica (ver la tabla 19).
- En 6 pacientes la xantoniquia se consideró secundaria a diversas onicodistrofias (traumáticas en 2 casos, por malalineamiento congénito en 1 caso, por deformidad en pinza en 1 caso (figura 38) y de causa desconocida en 2 casos). Estas onicodistrofias se caracterizaban, entre otras alteraciones, por paquioniquia y onicólisis. En 5 casos estaban afectadas uñas de los pies; el caso restante correspondía a una paciente que tenía una banda longitudinal de xantoniquia en el tercer dedo de la mano izquierda, de 5 años de evolución y de origen traumático (figura 39).

**TABLA 35**  
**Causas de xantoniquia**

Causa	n	%	IC 95%
Onicomycosis	33	47,83%	35,79-60,1
Tabaquismo	9	13,04%	6,5-23,82
Psoriasis	6	8,7%	3,58-18,6
Onicodistrofias	6	8,7%	3,58-18,6
Desconocida	19	27,54%	17,79-39,81

**Causas de xantoniquia**



**Gráfico 24**

### Causas de xantoniquia de las manos

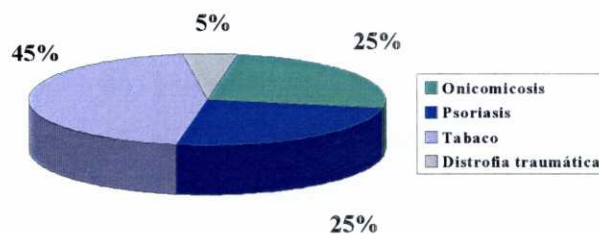


Gráfico 25

### Causas de xantoniquia de los pies

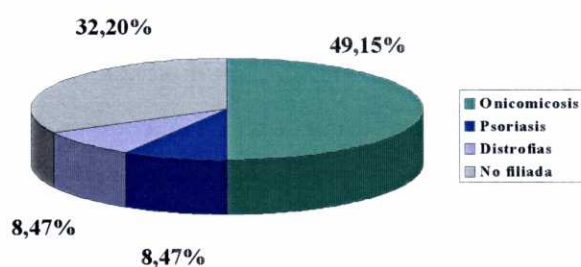


Gráfico 26

## 8.1. Xantoniquia no filiada

### 8.1.1. Características epidemiológicas

#### 8.1.1.1. Frecuencia

Hubo 19 casos de xantoniquia no filiada, que constituyen un 5,67% de todos los pacientes y un 27,54% de los que tenían xantoniquia.

#### 8.1.1.2. Sexo

Doce (63,15%) eran varones y 7 (36,84%) mujeres (tabla 37), lo que establece una razón de masculinidad de 1,71, acorde con la de la serie total estudiada.

### 8.1.1.3. Edad

El rango de edades abarcó de 24 a 75 años, con una media de 35,58 y desviación típica de 11,73 (tabla 37). La distribución por grupos etarios fue semejante a la serie completa, con un 73,68% (14 casos) entre los 25 y 40 años. La frecuencia relativa de xantoniemia no filiada fue más alta en los pacientes con edades más avanzadas: 13,33% (2 de 15) en mayores de 50 años y 5,31% (17 de 320) en menores de 51, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $\chi^2 = 1,72$ ,  $P = 0,189$ ).

### 8.1.1.4. Factores de riesgo

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de los factores de riesgo entre los pacientes con xantoniemia no filiada y los demás. La distribución de los factores de riesgo según el sexo se expone en la tabla 37.

### 8.1.1.5. Marcadores biológicos y clasificación

Los valores medios de CD4, cociente CD4/CD8, carga vírica, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por el VIH, distribución por categorías de la clasificación de los CDC y porcentaje de casos de sida se muestran en la tabla 32. Se encontró diferencia significativa ( $P = 0,045$ ) en la distribución en estadios de los CDC entre los pacientes con xantoniemia no filiada y el resto, en el sentido de que entre los enfermos con xantoniemia no filiada había una mayor proporción de casos en estadios avanzados de la enfermedad (tabla 37).

### 8.1.1.6. Enfermedades asociadas

A partir de la anamnesis de los pacientes y de la revisión de sus historias clínicas, se consignó la ocurrencia de enfermedades sistémicas después del diagnóstico de la infección por el VIH en 17 de los 19 casos (89,47%). Las enfermedades registradas y su frecuencia absoluta se detallan en la tabla 36. Cabe destacar la elevada frecuencia de antecedentes de tuberculosis (11 casos, 57,89%). La tuberculosis como enfermedad asociada fue más frecuente en los pacientes con xantoniemia no filiada que en los demás (57,89% en comparación con 31,67%), diferencia que fue significativa ( $\chi^2 = 5,54$ ,  $P = 0,019$ , OR = 2,97 (IC 95% 1,15-7,61) (tabla 37). Por el contrario, la NPC y las otras neumonías no fueron más frecuentes en los pacientes con xantoniemia no filiada que en el resto de los enfermos (tabla 37).

**TABLA 36**  
**Enfermedades asociadas en los pacientes con xantoniemia no filiada**

➤ Tuberculosis	11
* pulmonar	7
* ganglionar	3
* miliar diseminada	1
➤ Neumonías	3
* NPC	2
* Otras	1
➤ Hepatopatías	8
* Hepatitis por VHC	5
* Hepatitis por VHB	2
* Otras	1
➤ Efectos adversos de medicamentos	4
➤ Alteraciones neurológicas	2
➤ Neoplasias ginecológicas	1

**TABLA 37**  
**Comparación de diversas variables entre los pacientes con xantoniquia no filiada y el resto**

	Con xantoniquia n. f.			Sin xantoniquia n. f.					
	n	(%)	media (dt)	n	(%)	media (dt)	P	$\chi^2$	OR (IC 95%)
<b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS</b>									
Edad	19		35,58 (11,73)	316		34,17 (7,93)	0,792		
Tiempo desde el diagnóstico	17		6,76 (3,03)	272		6,03 (4,11)	0,372		
Sexo							0,790	0,07	1,14 (0,44-2,98)
Varón	12	(63,15%)		209	(66,14%)				
Mujer	7	(36,84%)		107	(33,86%)				
Mecanismo de transmisión (♂)									
UDVP	8	(66,67%)		139	(66,51%)		0,629	0	1,01 (0,26-4,14)
Homosexual	1	(8,33%)		25	(11,96%)		0,576	0,14	0,67 (0,03-5,4)
Heterosexual	3	(25%)		24	(11,48%)		0,168	1,93	2,57 (0,51-11,44)
Hemofilia	0			6	(2,87%)		0,712	0,35	0 -
Varios	0			7	(3,35%)		0,673	0,42	0 -
Desconocido	0			8	(3,83%)		0,635	0,48	0 -
Mecanismo de transmisión (♀)									
UDVP	5	(71,43%)		69	(64,48%)		0,529	0,14	1,38 (0,22-10,82)
Heterosexual	0			32	(29,91%)		0,092	2,91	0 -
Vertical	0			1	(0,93%)		0,938	0,07	0 -
Varios	1	(14,29%)		5	(4,67%)		0,322	1,22	3,4 (0-41,05)
Desconocido	1	(14,29%)		0			0,062	15,28	- -
<b>MARCADORES Y CLASIFICACIÓN</b>									
CD4	17		300,12 (199,4)	286		327,88 (257,54)	0,822		
CD4/CD8	13		0,37 (0,27)	226		0,36 (0,29)	0,801		
Carga vírica	16		99161 (202905)	277		83990 (179443)	0,690		
Categoría CDC	18			292			0,045		
A1	0			35	(11,99%)				
A2	2	(11,11%)		63	(21,57%)				
A3	0			22	(7,53%)				
B1	2	(11,11%)		13	(4,45%)				
B2	3	(16,67%)		25	(8,56%)				
B3	0			19	(6,51%)				
C1	0			4	(1,837%)				
C2	4	(22,22%)		26	(8,9%)				
C3	7	(38,89%)		85	(29,11%)				
Caso de sida	18			298			0,576	0,31	1,32 (0,5-3,5)
Sí	11	(61,11%)		162	(54,36%)				
No	7	(38,89%)		136	(45,64%)				
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>									
Presenta enfermedades asociadas	17	(89,47%)		241	(79,02%)		0,384	1,21	2,26 (0,51-10,02)
Tuberculosis	11	(57,89%)		95	(31,67%)		0,019	5,54	2,96 (1,16-7,62)
NPC	2	(10,53%)		26	(8,52%)		0,674	0,09	1,26 (0,28-5,77)
Otras neumonías	1	(5,26%)		26	(8,52%)		1,000	0,25	0,60 (0,08-4,65)
<b>DERMATOSIS ASOCIAD. PREVIAS</b>									
Presentó dermatosis asociadas	11	(57,89%)		158	(50%)		0,504	0,45	1,37 (0,54-3,51)
<b>DERMATOSIS ACTUALES</b>									
Presenta otras dermatosis actuales	19	(100%)		309	(97,78%)		0,512	0,43	1,06 (1,03-1,09)
Tinea pedis	6	(31,58%)		72	(22,78%)		0,378	0,78	1,56 (0,57-4,26)
Psoriasis	0			16	(5,06%)				
Onicomicosis confirmada	0			39	(12,34%)		0,103	2,65	0,94 (0,91-0,96)
<b>TRATAMIENTO</b>									
Ningún fármaco	4	(21,05%)		71	(22,47%)		0,886	0,02	1,09 (0,35-3,38)
Antirretrovíricos	14	(73,68%)		217	(68,67%)		0,646	0,21	1,28 (0,45-3,64)
TARGA	12	(63,16%)		153	(48,42%)		0,212	1,56	1,83 (0,7-4,76)
Antifúngicos	0			9	(2,84%)		1,000	0,56	0,94 (0,91-0,97)

## 8.1.2 Características clínicas

### 8.1.2.1. Uñas afectadas

En todos los casos se afectaron exclusivamente uñas de los pies (gráficos 25 y 26, figuras 40-43). El número de uñas afectas osciló de 1 a 10, con una media de 4,16, desviación típica 3,62 y mediana 2. La uña del primer dedo fue la que con mayor frecuencia presentó xantoniquia no filiada (todos los casos) y la que mostraba la mayor intensidad del color amarillo. Un paciente tuvo sólo una uña afecta (la primera del pie derecho), 12 tuvieron 2 uñas afectas (la primera de ambos pies), una tuvo 4 (1ª, 3ª y 4ª del pie izquierdo y 1ª del pie derecho) y 5 pacientes tenían xantoniquia en todas la uñas de los pies.

### 8.1.2.2. Morfología

En 2 casos la totalidad de la lámina ungueal era amarilla, en los otros 17 casos la xantoniquia era distal. Las alteraciones morfológicas ungueales asociadas a la xantoniquia y la presencia o ausencia de otras anomalías investigadas según el protocolo (figura 6) se muestran en la tabla 38.

Cabe resaltar:

- En 7 casos (36,84%) no había alteraciones morfológicas significativas acompañando a la xantoniquia. La hiperqueratosis subungueal (6 casos) y la onicólisis (4 casos) fueron las más frecuentes. Un paciente (nº 2 de la tabla 38, figura 40) con xantoniquia y estriaciones en todas la uñas de los pies tenía traquioniquia sin xantoniquia en las uñas de las manos; durante más de 2 años de seguimiento nunca presentó signos cutáneos ni mucosos de liquen plano ni de psoriasis.
- Ninguno de los pacientes refirió detención o enlentecimiento del crecimiento de las uñas ni observamos en ningún caso hipercurvatura de la lámina, datos considerados como los signos ungueales más característicos del síndrome de las uñas amarillas. En ningún caso observamos edemas en los miembros inferiores.
- Hubo una elevada frecuencia de *tinea pedis*: 6 de los 19 pacientes (31,58%). Sin embargo, como se muestra en la tabla 37, la frecuencia de *tinea pedis* no fue significativamente más elevada en los pacientes con xantoniquia no filiada (31,58%) que en el resto (22,78%) ( $\chi^2 = 0,78$   $P = 0,574$ ). Los datos clínicos que se asociaron con una mayor probabilidad de un diagnóstico de xantoniquia no filiada en comparación con un diagnóstico de xantoniquia por onicomycosis confirmada

fueron: 1) ausencia de *tinea pedis* simultánea (aunque la diferencia no fue significativa,  $\chi^2 = 1,41$   $P = 0,23$ ), 2) ausencia de hiperqueratosis subungueal, 3) color amarillo más tenue y sin proyecciones digitiformes longitudinales y 4) afectación bilateral y simétrica de ambos pies (figuras 40-43).

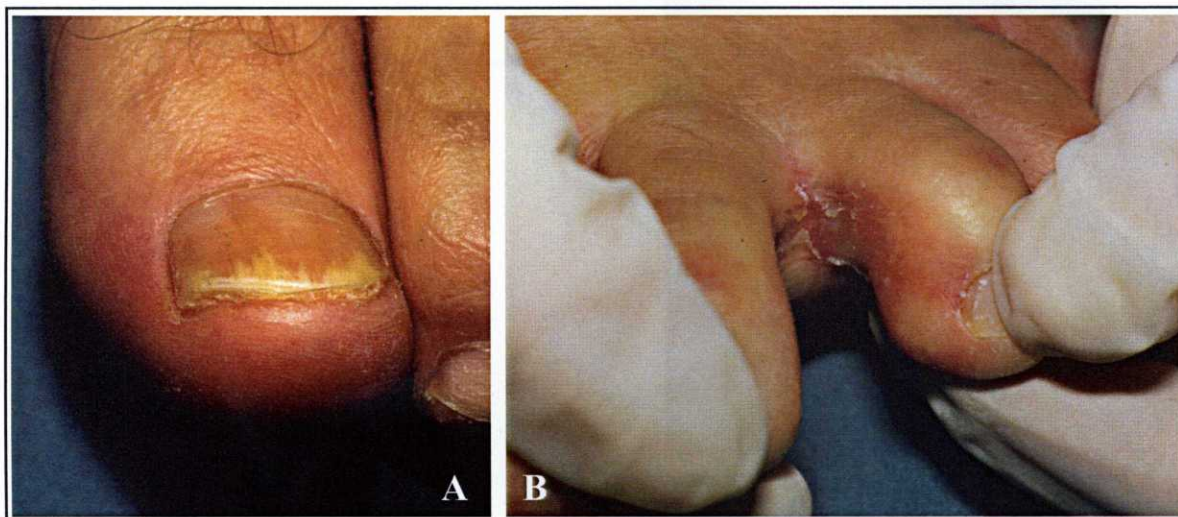
**Tabla 38**  
**Características clínico-morfológicas de los casos de xantoniquia no filiada**

Paciente	Hiperqueratosis subungueal	Onicólisis	Paquioni-quia	Estriación	Hipercurva-tura	Detención crecimiento	<i>Tinea pedis</i>	Edema MMII
1		Si						
2	Si			Si			Si	
3			Si				Si	
4	Si		Si				Si	
5	Si							
6		Si						
7		Si						
8								
9	Si							
10								
11								
12								
13							Si	
14							Si	
15	Si	Si						
16			Si	Si				
17							Si	
18	Si							
19								
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>

### 8.1.2.3. Seguimiento

A todos los pacientes con xantoniquia no filiada se les efectuaron estudios micológicos para excluir o confirmar la posibilidad de onicomycosis. Siete de los 19 pacientes no acudieron a buscar los resultados; en un caso, por fallecimiento, en los otros 6 casos, por motivos desconocidos. De los 12 pacientes que fueron seguidos en mayor o menor grado, la xantoniquia no filiada se resolvió espontáneamente en el transcurso de 5 meses en una paciente y en otros dos casos disminuyó marcadamente de intensidad, sin llegar a desaparecer por completo. En los 9 pacientes restantes, la xantoniquia no filiada persistió inalterada durante todo el tiempo que fueron seguidos desde su inclusión en el estudio (2 meses en dos pacientes, 4 meses en tres, 11 meses en uno, 15 meses en uno, 16 meses en uno y más de 2 años en uno).





**Figura 34.** Xantoniquia del borde distal con proyecciones digitiformes longitudinales y leve hiperqueratosis subungueal (A). *Tinea pedis* interdigital asociada (B). Corresponde a una OSDL por *T. rubrum*.



**Figura 35.** Xantoniquia longitudinal: OSDL.



**Figura 36.** Xantoniquia por tabaco.



**Figura 37.**  
Xantoniquia psoriásica (caso 3, tabla 19).



**Figura 38.** Xantoniquia en uñas en pinza.



**Figura 39.**  
Xantoniquia longitudinal postraumática.



**Figura 40.**  
Xantoniquia no filiada.  
Traquioniquia associada.



**Figura 41.**  
Xantoniquia no filiada.



**Figura 42.**  
Xantoniquia no filiada.



**Figura 43.**  
Xantoniquia no filiada.

## 9. Leuconiquia verdadera

En este apartado no consideraremos la leuconiquia exógena micótica, o pseudoleuconiquia de algunos autores, la cual estaba presente en todos los casos de OBS y OSP y en muchos casos de OSDL y ODT. Se registró la presencia de leuconiquia verdadera de probable origen matricial en 7 de los 335 pacientes estudiados (2,09%); en todos ellos los estudios micológicos fueron negativos. Un caso correspondía a psoriasis y la leuconiquia verdadera se asociaba a otras alteraciones ungueales psoriásicas (caso nº 7 de la tabla 16), incluyendo leuconiquia aparente secundaria a hiperqueratosis subungueal y onicólisis. En los otros 6 casos, que se resumen en la tabla 39, las uñas con leuconiquia verdadera no presentaban otras anomalías asociadas.

### 9.1. Características clínicas

En todos los casos, la leuconiquia verdadera aislada se manifestó por bandas blancas transversales (leuconiquia estriata) o manchas puntiformes (leuconiquia punctata) o ambas (leuconiquia variegata) (figuras 44 y 45). En un paciente (nº 1 de la tabla 39) se afectaban uñas de los pies, en el resto, de las manos. Tan sólo un paciente refirió el tiempo de evolución previo de la leuconiquia (caso nº 2 de la tabla 39, figura 44), la cual había aparecido 4 meses antes tras un traumatismo y se había ido desplazando en sentido distal con el crecimiento de la lámina. En los otros 5 casos no se recogieron antecedentes de traumatismos o manicura. Una paciente (caso nº 1 de la tabla 39) relacionaba la aparición de leuconiquia transversa en los pies con el cambio de la medicación (introducción de saquinavir).

**Tabla 39**  
**Casos con leuconiquia verdadera aislada**

Caso	Edad/ sexo	CD4	Factor de riesgo	Nº y uñas afectas	Medicación actual	Enfermedad asociada actual
1	63/M	194	hetero.	2: 1ª de ambos pies	AZT, ddI, saquinavir	-
2	37/V	591	desconocido	1: 3ª de la MD	3TC, d4T, indinavir	hepatitis crónica por VHC
3	38/M	297	UDVP	3: 1ª y 2ª de la MD y 2ª de la MI	-	CIN II
4	23/M	302	UDVP	10: todas las de manos	AZT, 3TC, nevirapina	-
5	36/V	170	UDVP	10: todas las de manos	d4T, saquinavir	-
6	27/V	379	hetero.	4: 2ª, 3ª, 4ª y 5ª de MD	cloxaciclina	furunculosis

## 10. Leuconiquia aparente

En este apartado no consideramos la leuconiquia aparente consecutiva a onicólisis.

### 10.1. Características epidemiológicas

Se registraron 8 casos de leuconiquia aparente sin onicólisis, que constituyen un 2,39% de todos los pacientes.

La edad, el sexo y el factor de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH fueron los siguientes:

- Edad: rango 27 a 53 años, media 37,13 años, mediana 35 años y desviación típica 9,06 años.
- Sexo: cinco eran varones y 3 eran mujeres.
- Factor de riesgo: de los varones, 4 eran UDVP y 1 no reconoció factores de riesgo. De las mujeres, 2 eran UDVP y en 1 la transmisión fue heterosexual.

No hubo diferencias significativas en estas variables epidemiológicas entre los pacientes con leuconiquia aparente y el resto de los enfermos. La hepatitis por VHC fue más frecuente en los pacientes con leuconiquia aparente, pero la diferencia no alcanzó significación estadística. Tampoco hubo diferencias significativas con otras enfermedades asociadas, fármacos que recibían, recibir o no TARGA, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, carga vírica y parámetros inmunitarios.

## 10.2. Características clínicas (figuras 46-50)

En la tabla 40 se resumen las características clínicas de los casos de leuconiquia aparente no asociada a onicólisis. Cabe destacar:

- Todos los pacientes presentaban leuconiquia aparente en todas las uñas de las manos y, en los 3 casos con afectación de los pies, en todas las uñas.
- En todos los casos las lúnulas eran inaparentes debido a la leuconiquia. En 5 casos la leuconiquia respetaba una estrecha banda distal con una morfología tipo “uñas de Terry” (figuras 47 y 48). En 2 casos, que tenían acropaquias, la leuconiquia afectaba la totalidad de la lámina ungueal (figuras 49 y 50). En un caso la leuconiquia aparente comprendía sólo la mitad proximal de la lámina, con una morfología tipo “uñas mitad y mitad” (figura 46).

**TABLA 40**  
**Clínica de los casos con leuconiquia aparente no asociada a onicólisis**

Caso	Nº y uñas afectas	Alteraciones ungueales asociadas	Tipo	Enfermedades concurrentes
1	10: todas las de las manos	Eritema periungueal	De Terry	Hepatitis crónica activa por VHC, tuberculosis
2	20: todas	Acropaquias	Total	Fibrosis pulmonar
3	10: todas las de las manos		De Terry	Hepatitis crónica por VHC
4	10: todas las de las manos		De Terry	Cirrosis por VHB, neumonía, pancitopenia
5	20: todas		De Terry	Linfoma, anemia macrocítica
6	20: todas	Acropaquias	Total	Hepatitis crónica por VHC
7	10: todas las de las manos		De Terry	Hepatitis crónica por VHC
8	10: todas las de las manos		Mitad y mitad	Tuberculosis





**Figura 44.**  
Leuconiquia estriada.



**Figura 45.**  
Leuconiquia variegata.



**Figura 46.**  
Leuconiquia aparente tipo "mitad y mitad". Caso 8, tabla. 40.



**Figura 47.** Leuconiquia aparente tipo "uñas de Terry" en paciente anémico con linfoma e ictiosis adquirida. Caso 5, tabla 40.

## 11. Eritema periungueal (figura 48)

Tan sólo 2 pacientes (0,6%) presentaron eritema periungueal (excluyendo los casos con paroniquia). Sus características se resumen en la tabla 41.

**TABLA 41**  
**Características de los casos con eritema periungueal**

	1	2
<b>Edad/sexo</b>	53/V	38/M
<b>Factor de riesgo</b>	Desconocido	UDVP
<b>Estadio CDC</b>	C3	B1
<b>Nº y uñas afectas</b>	10: todas las de las manos	2: 1ª de ambos pies
<b>Alteraciones ungueales asociadas</b>	Leuconiquia aparente	Paquioniquia
<b>Enfermedades concurrentes</b>	Hepatitis crónica activa por VHC, tuberculosis	Infección crónica por VHC





**Figura 48.** Eritema periungueal intenso y persistente y leuconiquia aparente tipo “uñas de Terry” en paciente con hepatitis crónica activa por VHC. Caso 1, tabla 41.

## 12. Acropaquias

### 12.1. Características epidemiológicas

Se diagnosticaron 5 casos de acropaquias, que constituyen un 1,49% de toda la serie. La edad, el sexo y el factor de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH de cada uno de los pacientes se indican en la tabla 42. No hubo diferencias significativas en estas variables epidemiológicas con el resto de los enfermos. Aunque todos los pacientes con acropaquias tenían enfermedades sistémicas asociadas, el pequeño tamaño de la muestra no permitió detectar posibles diferencias con el resto de los pacientes en las enfermedades asociadas, así como tampoco en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, carga vírica, parámetros inmunitarios y fármacos que recibían.

### 12.2. Características clínicas

En la tabla 42 se resumen las características de los casos de acropaquias. Cabe reseñar:

- Ninguno de los casos cumplía criterios de osteoartropatía pulmonar hipertrófica.
- En dos de los pacientes, las acropaquias se asociaban a leuconiquia aparente total de todas las uñas (figuras 49 y 50).
- La radiografía de las manos mostró osteopenia periarticular y aumento de partes blandas en los 3 casos en que se realizó (casos 1, 2 y 3). La radiografía de tórax mostró alteraciones propias de las enfermedades pulmonares asociadas en los casos 1, 3 y 4 y no mostró hallazgos relevantes en los casos 2 y 5 (tabla 42). Las hormonas tiroideas eran normales en los 3 casos en los que se determinaron.
- Todos los pacientes tenían una enfermedad concurrente de las que están descritas como causa de acropaquias: tuberculosis pulmonar en 2 casos, fibrosis pulmonar, hepatitis crónica activa y malnutrición en un caso cada una.

**TABLA 42**  
**Casos con acropaquias**

Caso	Edad/ sexo	CD4	Factor de riesgo	Localización/n° de dedos	Alteraciones ungueales asociadas	Enfermedad concurrente
1	47/V	158	UDVP	manos y pies/ 20	leuconiquia aparente	fibrosis pulmonar
2	40/M	758	UDVP	manos y pies/20	leuconiquia aparente, paquioniquia	hepatitis crónica activa
3	29/V	88	homosex	manos/10	-	tuberculosis pulmonar
4	35/V	14	UDVP	manos/10	-	tuberculosis pulmonar
5	29/M	339	UDVP	manos/10	-	emaciación



**Figura 49.**  
Acropaquias y leuconiquia aparente en paciente con fibrosis pulmonar. Caso 1, tabla 42.



**Figura 50.**  
Acropaquias y leuconiquia aparente en paciente con hepatitis crónica activa por VHC. Caso 2, tabla 42.



### 13. Paroniquia

Se registró este signo en 15 de los 335 pacientes (4,48%), cuyas causas se muestran, por orden de frecuencia, en la tabla 43. Cabe reseñar:

- Paroniquia psoriásica. Fue la más frecuente después de la producida por el indinavir. Como se aprecia en la tabla 19, siempre se asoció a otros signos de psoriasis ungueal y estuvo presente en la mitad de los pacientes con dicha onicopatía. En 3 de los 4 casos se afectaban, en mayor o menor grado, todas las uñas de manos y pies.
- Paroniquia por levaduras. Sólo afectó a uñas de las manos. En la tabla 44 se resumen las características clínicas de los 3 pacientes con paroniquia por levaduras.
- Paroniquia por dermatófitos. El único caso confirmado de paroniquia por dermatófitos estaba causado por *T. mentagrophytes* (tabla 17). Afectaba al primer dedo del pie izquierdo y presentaba en contigüidad *tinea pedis* en el primer espacio interdigital (figura 22).
- Paroniquia bacteriana. Un caso en el que se cultivó *S. aureus* y que mejoró con antibióticos orales, inicialmente diagnosticado como paroniquia bacteriana, se clasificó más tarde como paroniquia por indinavir (paciente nº 1 de la tabla 46)

**Tabla 43**  
**Causas de paroniquia**

	n	%	IC 95%
<b>Indinavir</b>	7	46,66%	22,28-72,58
<b>Psoriasis</b>	4	26,66%	8,91-55,17
<b>Levaduras</b>	3	20%	5,31-48,63
<b>Dermatófitos</b>	1	6,66%	0,35-33,97

**TABLA 44**  
**Características de los casos con paroniquia por levaduras**

Caso	Edad/ sexo	CD4	Factor de riesgo	Nº y uñas afectas	Alteraciones asociadas	Examen directo/ Cultivo
1	34/V	336	UDVP	10: todas las de manos	onicofagia, onicolisis	levaduras/ -
2	34/M	764	UDVP	1: 3ª mano izqda.	dermatitis irritativa de manos	levaduras/ fusobacterium
3	36/M	245	UDVP	1: 4ª mano izqda.	erosio interdigital blastomicética, línea de Beau	levaduras/ <i>C. albicans</i>

## 13.1. Efecto similar a retinoides. Paroniquia por indinavir

El estudio estadístico de la posible asociación entre los medicamentos que recibían los pacientes y diversos datos clínicos que pudieran ser manifestaciones de un efecto similar al de los retinoides orales, obtuvo los siguientes resultados:

- Queilitis descamativa o fisurada (excluyendo la candidósica y la herpética): asociación significativa con indinavir ( $\chi^2 = 28,37$   $P = 0,000$  OR = 9,92 IC 95% (OR): 3,66-26,87) y con lamivudina ( $\chi^2 = 6,15$   $P = 0,013$  OR = 3,14 IC 95% (OR): 1,22-8,10). El análisis bifactorial demostró que la asociación estadística entre 3TC y queilitis era debida al uso conjunto de 3TC e indinavir: en los pacientes que tomaban lamivudina el factor que determinaba la aparición de queilitis era el tomar indinavir; por el contrario, en los pacientes que tomaban indinavir, el tomar 3TC no aumentaba la probabilidad de presentar queilitis.
- Paroniquia (excluyendo la psoriásica y micótica): asociación significativa con indinavir ( $\chi^2 = 10,11$   $P = 0,007$  OR = 9,38 IC 95% (OR): 1,78-49,41)
- Uñas enclavadas: asociación significativa con indinavir ( $\chi^2 = 7,05$   $P = 0,023$  OR = 7,4 IC 95% (OR): 1,33-41,23).
- Xerosis con o sin eccema asteatósico: asociación significativa con indinavir ( $\chi^2 = 9,43$   $P = 0,002$  OR = 2,81 IC 95% (OR): 1,43-5,56)
- Otros: no hubo asociación estadísticamente significativa entre ningún fármaco y alopecia, prurito y prurigo.

### 13.1.1. Efecto retinoide

#### 13.1.1.1. Características epidemiológicas

**Frecuencia.** Veintiún pacientes, que constituyen un 6,27% de toda la serie, cumplieron los criterios de efecto retinoide tal como lo definimos.

**Relación con fármacos.** Hubo asociación estadísticamente significativa con indinavir ( $\chi^2 = 31,16$   $P = 0,000$  OR = 11,95 IC 95% (OR): 4,14-34,45), 3TC ( $\chi^2 = 5,03$   $P = 0,025$  OR = 2,88 IC 95% (OR): 1,10-7,51) y d4T ( $\chi^2 = 6,02$   $P = 0,014$  OR = 3,27 IC 95% (OR): 1,21-8,82). El análisis demostró que la asociación real era con indinavir, mientras que 3TC y d4T eran variables confusoras. El 27,63% de los

pacientes que recibieron indinavir desarrollaron efecto retinoide durante el período de estudio. Cuatro pacientes que se trataron con acitretina por psoriasis y 6 que recibieron isotretinoína por acné presentaron también queilitis descamativa y xerosis, pero no cumplían los criterios que previamente establecimos como efecto retinoide probable por antirretrovíricos, porque no había relación temporal con éstos y sí con los retinoides. Otro enfermo, con ictiosis adquirida y queilitis fisurada, tampoco fue incluido porque falleció por un linfoma y no se pudo determinar claramente la posible relación de estas alteraciones con los fármacos; dicho paciente presentaba leuconiquia aparente de todas las uñas (caso nº 5 de la tabla 40, figura 47), pero no tenía paroniquia.

**Relación con otras variables epidemiológicas y parámetros inmunitarios.** No hubo asociación significativa del efecto retinoide con otras variables epidemiológicas (edad, sexo, factor de riesgo, tiempo de evolución, enfermedades asociadas) ni con los parámetros inmunitarios y virológicos (CD4, carga vírica, estadio de los CDC y ser o no caso de sida).

### **13.1.1.2 Características clínicas** (figuras 51-54)

En la tabla 45 se muestran, por orden de frecuencia, las manifestaciones clínicas que presentaban los 21 pacientes que cumplieron los criterios de efecto retinoide. Es de interés resaltar:

- La xerosis cutánea y la queilitis fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. La xerosis y el prurito, aunque frecuentes, eran datos muy inespecíficos: la mayoría de los pacientes que los presentaba no cumplía los criterios de efecto retinoide. Sólo 16 de los 42 (38%) pacientes con xerosis en la serie total de 335 sujetos estudiados (tabla 7) y sólo 9 de los 36 (25%) con prurito (tabla 7) tenían efecto retinoide. Por el contrario, la queilitis no infecciosa resultó ser un hallazgo mucho más específico y tan sólo 4 de los 20 pacientes con queilitis no infecciosa (tabla 7) no cumplieron los criterios de efecto retinoide.
- En nuestra serie no hubo casos de alopecia atribuida al indinavir ni a ningún otro fármaco durante el período de estudio. Tampoco hubo casos de rizamiento de cabello previamente liso ni de aparición de tejido de granulación hipertrófico semejante al granuloma piogénico en localizaciones diferentes al perioniquio.

- El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con indinavir y las primeras manifestaciones del efecto retinoide varió de 15 días a 4 meses, con una media de 2,69 meses, una desviación típica de 1,16 meses y una mediana de 3 meses.
- Evolución. En los 13 pacientes que pudieron ser seguidos, los síntomas fueron persistentes, aunque de intensidad variable. En 7 pacientes, la interrupción del indinavir, por diversos motivos, llevó a la resolución del efecto retinoide; en uno de ellos, la reintroducción del indinavir llevó a la reaparición del efecto retinoide. El cambio a regímenes de tratamiento sin indinavir, aun incluyendo otros IP y 3TC, no produjo recidiva del efecto retinoide en los 4 casos que pudieron ser seguidos.

**TABLA 45**  
**Clínica de los casos con efecto retinoide**

CLÍNICA	n	%	IC 95%
Xerosis cutánea	16	76,19%	52,45-90,88
Queilitis	16	76,19%	52,45-90,88
Prurito	9	42,86%	22,59-65,56
Paroniquia	7	33,33%	15,48-56,89
Eccema asteatósico	6	28,57%	12,19-52,31
Uñas enclavadas	4	19,05%	6,29-42,58
Excoriaciones	3	14,29%	3,76-37,36
Distrofia ungueal	1	4,76%	0,25-25,87
Ictiosis adquirida	1	4,76%	0,25-25,87

### 13.1.2. Paroniquia por indinavir

Siete pacientes presentaron paroniquia que relacionaban con la medicación antirretrovírica. Todos ellos recibían terapia de combinación triple que incluía indinavir (tabla 46). El indinavir era el único fármaco común a todos los pacientes con paroniquia no atribuida a otras causas. Establecimos el diagnóstico de paroniquia por indinavir basándonos en la relación temporal de la paroniquia con dicho fármaco, la ausencia de otras causas de paroniquia y la presencia de otras manifestaciones clínicas del efecto retinoide.



### 13.1.2.1 Características epidemiológicas

**Frecuencia.** Los 7 pacientes con paroniquia por indinavir constituyen un 2,09% de toda la serie y un 46,66% de los casos de paroniquia. Así, el indinavir fue la causa más frecuente de paroniquia (tabla 43). El 9,21% de los pacientes que recibieron indinavir desarrolló paroniquia inducida por este antirretrovírico.

**Relación con las variables epidemiológicas y parámetros inmunitarios.** En la tabla 46 se muestra la edad, el sexo, factor de riesgo, estadio de los CDC y fármacos que recibían los pacientes con paroniquia inducida por indinavir. Excepto con el indinavir, no hubo asociación estadísticamente significativa con ningún otro fármaco, con las enfermedades asociadas, con las demás variables epidemiológicas ni con los marcadores inmunitarios y virológicos.

### 13.1.2.2 Características clínicas (figuras 51-53)

Se resumen en la tabla 46.

- El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con indinavir hasta la aparición de paroniquia osciló de 1 a 4 meses, con una media de 2,86 meses, desviación típica 1,07 y una mediana de 3 meses.
- Tres pacientes tenían afectación de uñas de los pies, 3 tenían afectación de uñas de las manos y uno tenía afectación de manos y pies. En un caso hubo afectación de sólo un dedo, en los otros 6 casos hubo afectación de varios dedos.
- En 4 pacientes hubo enclavamiento de uñas de los pies, con mayor frecuencia del primer dedo, con tejido de granulación hipertrófico semejante a granulomas piogénicos.
- Un paciente tenía alteraciones de la lámina ungueal asociadas a la paroniquia, con onicorrexis y piqueteado.
- Tres pacientes tenían queilitis asociada. En 5 casos había xerosis cutánea intensa, con eccema asteatósico en un caso y un síndrome ictiosiforme adquirido en otro. Este paciente (nº1 de la tabla 46) era el que también tenía la afectación ungueal y labial más intensas.
- Se cultivó *S. aureus* del exudado en un paciente. Los cultivos fúngicos fueron negativos en los 4 casos en que se realizaron (tabla 46).

- Todos los pacientes con paroniquia inducida por indinavir recibieron tratamiento tópico con mupirocina o sulfato de cinc. Un paciente fue tratado también con antibióticos orales y cirugía.
- Evolución: cinco pacientes tuvieron múltiples recurrencias o paroniquia crónicamente activa de intensidad fluctuante. En diferentes momentos un mismo paciente tenía diferentes dedos afectos. En los otros dos pacientes, la supresión del indinavir, realizada por otros motivos, llevó a la resolución de la paroniquia, la queilitis y la xerosis (incluso a pesar de recibir otros IP y 3TC). A partir de estas observaciones, finalmente a todos los pacientes con paroniquia sintomática se les cambió el indinavir por nelfinavir, manteniendo la lamivudina si formaba parte de la terapia de combinación, obteniéndose la curación en todos los casos.

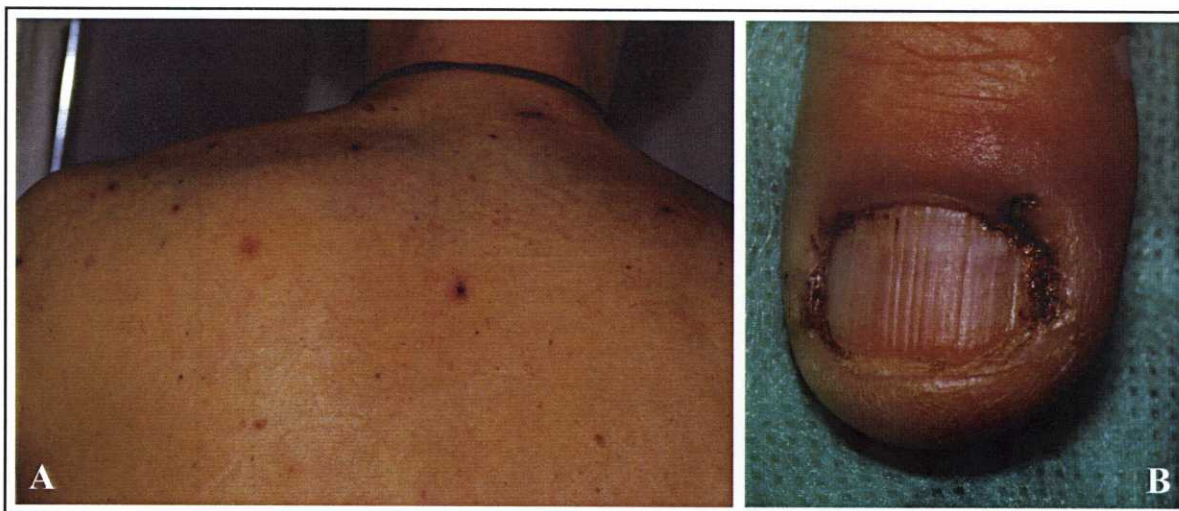
**TABLA 46**  
**Características de los casos con paroniquia inducida por indinavir**

Caso	Edad/ sexo	Factor de riesgo	Estadio CDC	Uñas afectas	Fármacos	Tiempo	Alteraciones asociadas	Cultivos bacterianos y fúngicos	Evolución
1	18/V	Hemofílico	C2	1ª pie derecho,, 1ª, 2ª y 4ª pie izquierdo	3TC, d4T, indinavir	3	Queilitis, dermatitis ictiosiforme, prurito	<i>S. aureus</i>	recurrencias múltiples
2	43/V	Homosexual	A2	2ª y 3ª mano izquierda	d4T, ddI, indinavir	4	Queilitis, eccema asteatósico, prurito	no realizados	resolución tras supresión de indinavir
3	53/V	Homosexual	C3	todas las de las manos	3TC, d4T, indinavir	3	Queilitis, xerosis	negativos	curso crónico leve
4	33/V	UDVP	B1	1ª de mano izquierda	3TC, d4T, indinavir	3	Xerosis, prurito, excoriaciones	no realizados	resolución tras supresión de indinavir
5	38/V	Heterosexual	C3	1ª de ambos pies	AZT, saquinavir, indinavir	1	Prurito	no realizados	recurrencias
6	46/M	Heterosexual	A3	3ª mano derecha, 1ª pie izquierdo	3TC, d4T, indinavir	2	Xerosis, prurito	negativos	curso crónico
7	62/V	Homosexual	C3	1ª de ambos pies	AZT, 3TC, indinavir	4	Prurito	negativos	recurrencias

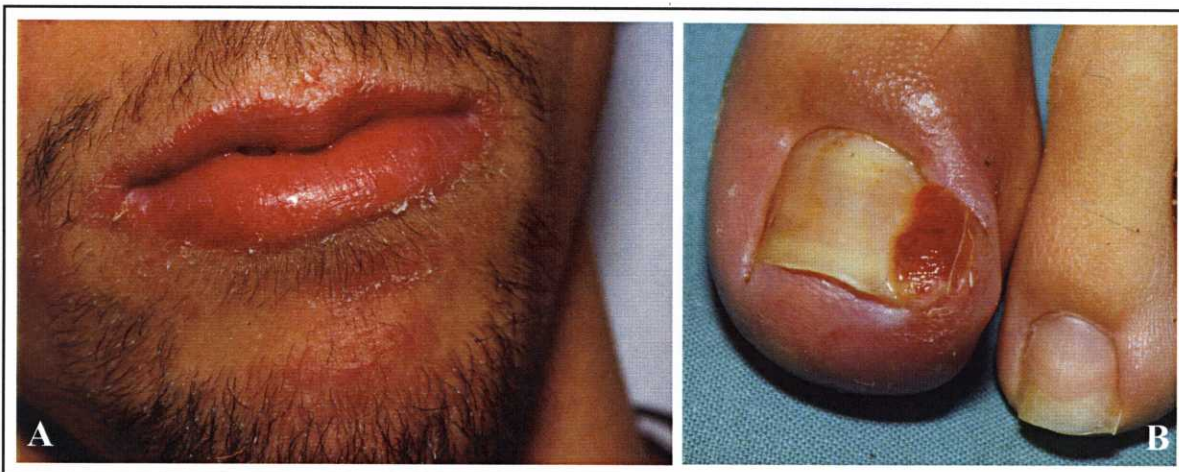
V = varón

M = mujer

Tiempo = tiempo en meses desde el inicio del indinavir y la aparición de la paroniquia



**Figura 51.** Efecto retinoide. Excoriaciones por rascamiento (A) y paroniquia exudativa y costrosa (B).



**Figura 52.** Efecto retinoide. Queilitis erosiva y descamativa (A) y paroniquia, tejido de granulación hipertrófico y enclavamiento ungual (B).



**Figura 53.**  
Efecto retinoide. Paroniquia crónica por indinavir.



**Figura 54.** Efecto retinoide.  
Eccema asteatósico.



## 14. Onicopatías mecánicas y traumáticas

Treinta y un pacientes (9,25%) presentaron alteraciones ungueales de causa mecánica o traumática, que clasificamos en varias categorías que se muestran en la tabla 47. Cabe reseñar:

- La onicofagia se manifestó en todos los casos por braquioniquia. No se relacionó con el sexo, el factor de riesgo, otras variables epidemiológicas ni con los parámetros inmunitarios. Todos los pacientes con onicofagia reconocieron abiertamente el hábito de morderse las uñas.
- Los 5 casos de hemorragias subungueales, en forma de hemorragias en astilla (un paciente) o de hematomas o hemorragias más difusas (4 pacientes) (figura 55), fueron considerados de origen traumático. En 3 de ellos, se localizaban en dedos de los pies y, en los otros 2, en las manos.

**TABLA 47**  
**Onicopatías mecánicas y traumáticas**

Onicopatía	n	%	IC 95%
Braquioniquia por onicofagia	13	3,88%	2,17-6,71
Hemorragias subungueales traumáticas	5	1,49%	0,55-3,65
Distrofia permanente por traumatismo matricial	4	1,19%	0,38-3,24
Leuconiquia estriada traumática	1	0,3%	0,02-1,92
Heloma	1	0,3%	0,02-1,92
Otras y no especificadas	8	2,39%	1,11-4,83

## 15. Miscelánea (figuras 56-58)

En la tabla 8 se muestran otras onicopatías detectadas en nuestros pacientes.



**Figura 55.** Hemorragia subungueal.



**Figura 56.**  
Uñas en pinza y onicomicosis.



**Figura 57.**  
Onicodistrofia por rascamiento.



**Figura 58.**  
Onicomadesis por NET debida a TMP-SMZ.

# **DISCUSIÓN**





De los resultados obtenidos en el estudio se desprende que las alteraciones de las uñas son frecuentes en los pacientes infectados por el VIH, ya que se observaron en 156 de los 335 sujetos examinados, lo que representa un 46,57%. En la tabla 48 comparamos este resultado con la frecuencia encontrada en otros 3 estudios sobre onicopatías en pacientes con infección por el VIH. Como se puede apreciar, el número de casos era muy inferior al del nuestro, que fue, además, el único en el que se investigó la existencia simultánea de otras manifestaciones cutaneomucosas y se registraron los fármacos que recibieron y las enfermedades sistémicas asociadas.

La onicomycosis fue la enfermedad ungueal más frecuente, diagnosticada, con confirmación micológica o histopatológica, en 39 pacientes (11,64%). Constituye el 25% de las enfermedades ungueales en nuestra serie (tabla 8), porcentaje inferior al 50% que se ha referido para la población general<sup>332-336</sup>. Esto probablemente está condicionado por la mayor frecuencia relativa en los pacientes con infección por el VIH de otras onicopatías, como melanoniquias, leuconiquias, acropaquias, etc., debidas a los fármacos y a las enfermedades asociadas.

El grupo más frecuente, después de las onicomycosis, corresponde a las onicopatías traumáticas, con 31 casos (9,25%), de las cuales la más prevalente fue la onicofagia.

La xantoniquia fue la cromoniquia y el signo clínico más frecuente; estaba presente en 69 pacientes (20,6%). A diferencia de lo que se considera para la población general<sup>114</sup>, en nuestra serie de pacientes infectados por el VIH, la melanoniquia fue más frecuente que la leuconiquia. Esto es debido a la frecuencia de melanoniquia inducida por AZT, que es exclusiva de los infectados por el VIH. Excluyendo los casos de melanoniquia inducida por AZT, las leuconiquias verdaderas y aparentes fueron en conjunto más frecuentes que la melanoniquia.

Consideradas las onicopatías en conjunto, no hubo correlación con los parámetros inmunitarios ni con las variables epidemiológicas, a excepción de la edad (gráfico 7) y el hecho de recibir AZT (tabla 9). La correlación con la edad probablemente es debida a la mayor frecuencia relativa de onicomycosis en las edades más avanzadas. La relación con AZT se justifica por los casos de melanoniquia inducida por este fármaco; excluyendo ésta, las onicopatías no fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que recibían AZT que en los demás.

**TABLA 48**  
**Frecuencia de onicopatías en pacientes infectados**  
**por el VIH**

Estudio	n	Frecuencia de onicopatías
Valenzano et al <sup>23</sup>	120	32,5%
Stavrianas et al <sup>24</sup>	113	32,7%
Cribier et al <sup>25</sup>	155	67,7%
Nuestra serie	335	46,57%

# 1. Onicomycosis

## 1.1. Epidemiología

### 1.1.1. Prevalencia

Nuestros resultados confirman que la onicomycosis es muy prevalente en los pacientes infectados por el VIH, con una frecuencia del 11,64% en la serie de 335 pacientes, muy superior al 2,2-6,9% que se ha considerado para la población general<sup>45-48</sup>.

En la tabla 49 se muestran las tasas de prevalencia en sujetos infectados por el VIH halladas en diferentes estudios. Tal disparidad en los resultados seguramente es debida a los diferentes criterios y métodos diagnósticos empleados, las diferentes áreas geográficas, el diseño (retrospectivo, prospectivo, transversal), el período en el que se realizaron (la mayoría en la era anterior a la TARGA) y el interés primario (algunos estaban dirigidos a investigar exclusivamente las onicomycosis y otros estudiaban todas las manifestaciones cutaneomucosas). Cabe destacar:

- En la mayoría de los estudios, no enfocados en las enfermedades de las uñas, sólo se menciona la prevalencia de onicomycosis, sin explicaciones adicionales en cuanto a los criterios y métodos diagnósticos, formas clínicas, agentes causales, etc.
- La serie más grande corresponde al estudio de Muñoz et al en Sevilla<sup>36-38</sup>, que halló una prevalencia del 4% en 1161 pacientes. No se describen los criterios y métodos diagnósticos empleados; tampoco se mencionan otras alteraciones de las uñas diferentes a la onicomycosis. Es un estudio sobre manifestaciones dermatológicas en general y no sobre enfermedades ungueales.

- En el estudio de Cribier et al<sup>25</sup> en Francia, específicamente diseñado para investigar las alteraciones ungueales de los pacientes infectados por el VIH, comparativamente con las de sujetos seronegativos, se encontró una prevalencia tan alta como el 30,3% (47 de 155 pacientes). El criterio diagnóstico no requirió la confirmación micológica. De los 47 casos que consideraron como onicomicosis, sólo 27 tenían examen directo y cultivo positivos. En 12 aislaron un dermatófito, y en los 15 restantes, levaduras y mohos no dermatófitos. No consta si los casos en los que cultivaron hongos no dermatófitos cumplían alguno de los criterios propuestos<sup>337-339</sup> para considerarlos significativos. Aunque en la práctica clínica puede ser admisible en algunas circunstancias ensayar un tratamiento antifúngico sin tener la confirmación micológica de la onicomicosis y algunos autores<sup>53</sup> incluso sostienen que no es rentable realizar pruebas micológicas de forma rutinaria para diagnosticar onicomicosis en los individuos infectados por el VIH, pensamos que en un estudio riguroso no es aceptable el diagnóstico exclusivamente clínico, ya que diversas onicodistrofias no micóticas pueden ser clínicamente indistinguibles de una onicomicosis<sup>212,340-342</sup>.
- El estudio más amplio diseñado específicamente para investigar la onicomicosis en los individuos con infección por el VIH es el de Gupta et al<sup>41</sup>, en el que se encontró una prevalencia del 23,2% sobre una muestra multicéntrica de 500 sujetos (400 canadienses y 100 brasileños). Se consideró onicomicosis siempre que los estudios micológicos detectaban la presencia de hongos en las muestras de la lámina ungueal, aunque no hubiese alteraciones morfológicas ni sospecha clínica de onicomicosis.
- Después del estudio multicéntrico sobre onicomicosis de Gupta et al<sup>41</sup>, el nuestro comprende la serie mayor entre los dirigidos específicamente al estudio de enfermedades ungueales en los pacientes con infección por el VIH y es el único en el que, además de las pruebas micológicas habituales, se realizó de forma sistemática un estudio histopatológico de la lámina ungueal. A diferencia de otros estudios, establecimos como criterio de definición de onicomicosis confirmada dos condiciones: 1) clínica compatible y 2) confirmación micológica o histopatológica.

**TABLA 49**  
**Prevalencia de onicomicosis en diferentes series de pacientes infectados por el VIH**

Estudio	Prevalencia	Comentario
Goodman et al <sup>30</sup> (EE.UU., 1987)	29/117 (24,8%)	Prevalencia referida conjuntamente a onicomicosis y <i>tinea pedis</i> .
Matis et al <sup>31</sup> (EE.UU., 1987)	31/59 (52,5%)	Todos los pacientes eran homosexuales. No se describe el criterio ni las pruebas diagnósticas
Valenzano et al <sup>23</sup> (Italia, 1989)	16/120 (13,3%)	Incluye los casos de paroniquia candidósica. Confirmación micológica.
Febrer <sup>32</sup> (España, 1989)	11/217 (5,07%)	Diagnóstico clínico
Stavrianeas et al <sup>24</sup> (Grecia 1993)	18/113 (15,9%)	No se describe el criterio ni las pruebas diagnósticas
Serrano y Tovar <sup>33</sup> (Méjico, 1995)	34/120 (28,3%)	Confirmación micológica
Sivayathorn <sup>34</sup> (Tailandia, 1995)	23/248 (9,3%)	No se describe el criterio ni las pruebas diagnósticas
Spira et al <sup>28</sup> (Francia, 1996)	7/450 (1,5%)	No se describe el criterio ni las pruebas diagnósticas
Uthayakumar et al <sup>29</sup> (Gran Bretaña, 1997)	82/151 (54,3%)	No se describe el criterio ni las pruebas diagnósticas
Muñoz et al <sup>36-38</sup> (España, 1997)	47/1161 (4%)	No se describe el criterio ni las pruebas diagnósticas
Rosatelli et al <sup>35</sup> (Brasil, 1997)	23/223 (10,31%)	No se describe el criterio ni las pruebas diagnósticas
Cribier et al <sup>25</sup> (Francia, 1998)	47/155 (30,3%)	Diagnóstico clínico
Leppard <sup>39</sup> (Tanzania, 1999)	26/710 (3,66%)	No se describe el criterio ni las pruebas diagnósticas
Jing e Ismail <sup>40</sup> (Malasia, 2000)	18/182 (9,9%)	Estudio retrospectivo de historias clínicas. Frecuencia conjunta de onicomicosis y tiñas cutáneas
Gupta et al <sup>41</sup> (Canadá y Brasil, 2000)	116/500 (23,2%)	Diagnóstico micológico, sin requerir alteraciones ungueales ni sospecha clínica.

### 1.1.2. Edad

En nuestros pacientes, la onicomicosis se asoció significativamente a una edad más avanzada (gráficos 8 y 10). Tener más de 50 años comportaba un riesgo 4 veces mayor de presentar onicomicosis (gráfico 8). Aunque no hemos encontrado publicados estudios previos que analizasen estadísticamente la relación de la edad con la onicomicosis en los pacientes infectados por el VIH, es un hecho bien establecido que la onicomicosis en general es más frecuente en las edades más avanzadas y rara en los niños<sup>45,62,335,336,343</sup>. En consonancia con esto, en una serie<sup>44</sup> de pacientes homosexuales infectados por el VIH, se halló que la *tinea pedis*, que a menudo precede a la aparición de onicomicosis<sup>41</sup>, era significativamente más frecuente en los de mayor edad.

Consideramos de gran interés uno de nuestros casos, que correspondía a una niña de tan sólo 3 años de edad, con una OBS en los dedos 2º, 3º 4º y 5º del pie

izquierdo producida por *T. rubrum*. Su madre tenía una ODT por *T. rubrum* y su padre una *tinea pedis* interdigital por *T. rubrum*, sugiriendo una transmisión intrafamiliar<sup>344</sup>. No hemos encontrado otros casos publicados de OBS en niños con infección por el VIH.

### 1.1.3. Sexo

En nuestra serie, como en todas aquellas en las que se informó de esta característica epidemiológica<sup>33,41,56,59,76</sup>, la mayoría de los casos de onicomycosis correspondía a varones (razón de masculinidad 1,6/1), lo que no es sino la expresión del predominio del sexo masculino en la población seropositiva. De hecho, encontramos una frecuencia relativa de onicomycosis ligeramente más alta en las mujeres (13,16%, en comparación con 10,86% en los varones), diferencia que no fue significativa. No hemos hallado ningún estudio previo que analizase estadísticamente la relación entre sexo y onicomycosis en pacientes infectados por el VIH. Barton y Buchness<sup>345</sup>, basándose en la comparación de las frecuencias de dermatosis en un estudio retrospectivo de historias clínicas de mujeres infectadas por el VIH con las frecuencias de series predominantemente masculinas, han sugerido que la onicomycosis es menos prevalente en las mujeres seropositivas que en los varones. Nuestros resultados no apoyan tal suposición.

### 1.1.4. Factores de riesgo

Encontramos una frecuencia relativa de onicomycosis mayor en los varones homosexuales que en los UDVP y heterosexuales (23,1%, en comparación con 10,3% y 11,9% respectivamente) (gráfico 9), diferencia que estuvo próxima pero no alcanzó significación estadística, debido al escaso número de homosexuales y heterosexuales varones con onicomycosis. En las mujeres no observamos tendencia a la asociación de la ocurrencia de onicomycosis con algún factor de riesgo (gráfico 9).

Estos resultados sugieren, pero no demuestran, que la onicomycosis puede ser más frecuente en los homosexuales, en consonancia con los hallazgos de Torssander et al<sup>44</sup> de una mayor frecuencia de *tinea pedis* y *tinea unguium* en homosexuales que en heterosexuales (en dicho estudio incluso se encontró asociación estadística entre el número de compañeros sexuales en el último año y la presencia de *tinea pedis* en los homosexuales). En un estudio comparativo de la frecuencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad por el VIH entre UDVP y homosexuales, Palenicek et al<sup>49</sup> no

encontraron diferencia en la frecuencia de micosis cutánea o ungueal entre ambos grupos de pacientes; no obstante, en ese estudio, la onicomycosis no fue evaluada separadamente de las micosis cutáneas.

### 1.1.5. Marcadores biológicos y pronósticos

En nuestro estudio no hubo asociación estadística entre la ocurrencia de onicomycosis y ninguna de las siguientes variables: tasa de linfocitos T CD4 +, cociente CD4/CD8, carga vírica, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por el VIH, categoría de los CDC y ser o no caso de sida (tabla 11).

Estos resultados concuerdan con los de otros estudios<sup>28,29</sup> y contrastan con los de algunos autores, que encuentran que la onicomycosis es más frecuente en los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad o con sida<sup>25,35-38</sup> o con recuentos bajos de linfocitos T CD4 +<sup>25,37,38</sup> y contradicen lo que se afirma reiteradamente en la bibliografía de que la ocurrencia de onicomycosis en los sujetos infectados por el VIH se relaciona con la inmunodepresión y que su frecuencia aumenta conforme ésta progresa<sup>19,20,25,50,51,56</sup>. Incluso se ha establecido el concepto de que la onicomycosis aparece cuando la tasa de linfocitos T CD4 + cae a 450/ $\mu$ l<sup>52-55</sup>.

Sin embargo, estas aseveraciones están basadas en la observación de casos aislados y estudios no comparativos<sup>33,50,59</sup>. El estudio prospectivo de Domp Martin et al<sup>59</sup> en 1990, era la serie más grande de onicomycosis en sujetos infectados por el VIH (62 pacientes), hasta la aparición del estudio multicéntrico de Gupta et al<sup>41</sup> en 2000, y ha sido el trabajo de referencia en este tema hasta entonces. Aunque los criterios de diagnóstico micológico fueron rigurosos, dicho estudio sólo incluyó pacientes seropositivos con onicomycosis, por lo que no permite evaluar su frecuencia en la población infectada por el VIH, las diferencias entre los pacientes seropositivos con y sin onicomycosis ni, por consiguiente, su posible relación con la función inmunitaria o las enfermedades asociadas. Curiosamente, este artículo es citado reiteradamente<sup>19,25,51</sup> para sustentar afirmaciones tales como que la onicomycosis es muy frecuente en los sujetos infectados por el VIH y que se correlaciona con el grado de inmunodeficiencia, cuestiones que no fueron evaluadas en el mismo.

La detección de dermatófitos en los pies o en las uñas de los pies no se correlacionó con el estadio clínico, con la tasa de linfocitos T CD4 + (Torssander et al<sup>44</sup>), con el cociente CD4/CD8 (Korting et al<sup>42</sup>) ni con la presencia de anergia cutánea (Torssander et al<sup>44</sup>).

En los estudios epidemiológicos de Uthayakumar et al<sup>29</sup> en el Reino Unido y del *Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA*<sup>28</sup> en Francia, diseñados para evaluar la prevalencia de las enfermedades cutáneas y su relación con la inmunodepresión y la progresión de la enfermedad por el VIH, no hubo asociación de estos eventos con la onicomycosis y en el de Matis et al<sup>31</sup> la onicomycosis fue más frecuente en los pacientes infectados por el VIH que no tenían sida que en los que lo tenían.

En el estudio multicéntrico de Gupta et al<sup>41</sup>, al igual que en el nuestro, no hubo relación entre onicomycosis y la carga vírica, aunque sí con un tiempo mayor de evolución de la infección por el VIH, dato que nosotros no corroboramos. Estos autores no evaluaron la posible relación con el estadio clínico, enfermedades asociadas y función inmunitaria, aunque señalan que en 14 de sus pacientes con onicomycosis se conoció la tasa de linfocitos T CD4 + que tenían en el momento en el que apareció la onicomycosis, con una media de 370/ $\mu$ l. En nuestra serie, los pacientes con onicomycosis tenían una tasa media de CD4 de 338/ $\mu$ l, superior a la de los pacientes sin onicomycosis (325/ $\mu$ l), diferencia no significativa (tabla 11).

Con relación a los estudios en los que se encontró asociación entre la onicomycosis y un mayor grado de inmunodeficiencia o estadio clínico avanzado (tabla 50), correspondían a series notoriamente más pequeñas que la nuestra (salvo la de Muñoz et al<sup>36-38</sup>) y los criterios diagnósticos no fueron descritos<sup>35-38</sup> o fueron poco rigurosos<sup>25</sup>. En el estudio de Muñoz et al<sup>36-38</sup> llama la atención que incluso la *tinea pedis*, hallazgo muy común y que no se considera un marcador de inmunodepresión, se asociaba estadísticamente con linfocitopenia CD4 y estadios avanzados de la enfermedad.

En conclusión, aunque es lógico pensar que la inmunodepresión sea un factor que condiciona la ocurrencia y la expresión de las onicomycosis, nuestros resultados no apoyan la noción de que sea más frecuente en los pacientes más inmunodeprimidos. Es un hecho bien establecido que las micosis superficiales, a excepción de la candidosis oral, no son un marcador de inmunodepresión<sup>22,29,148</sup>, aunque se describen manifestaciones atípicas en inmunodeprimidos<sup>83,210,221,315,346-348</sup>, globalmente su prevalencia no parece estar aumentada en dichos enfermos.

**TABLA 50**  
**Estudios que asociaron onicomycosis con inmunodepresión**  
**o con enfermedad avanzada**

ESTUDIO	n	COMENTARIO
Rosatelli et al <sup>35</sup>	223	No se describe el criterio ni las pruebas diagnósticas
Muñoz et al <sup>36-38</sup>	1161	No se describe el criterio ni las pruebas diagnósticas
Cribier et al <sup>25</sup>	155	Criterio poco riguroso (diagnóstico clínico)

## 1.2. Etiología

Confirmamos que *T. rubrum* es el agente causal más frecuente de onicomycosis en los sujetos infectados por el VIH, hecho referido por la mayoría de los autores<sup>24,25,33,41,43,51,55-60</sup>, y que los mohos no dermatófitos producen onicomycosis con poca frecuencia, hallazgo también coincidente con estudios previos<sup>41,56</sup>. A diferencia de otros estudios, la onicomycosis candidósica fue inusual; tan sólo en dos casos se cultivó *C. parapsilosis* de una uña de un pie (resultado de significado incierto, ya que en el examen directo se observaron hifas tabicadas y no se pudo realizar estudio histológico de recortes ungueales). Aunque se diagnosticaron 3 casos de paroniquia por levaduras (tabla 44), ninguno de ellos tenía afectación de la lámina ungueal. Por tanto, no corroboramos las observaciones de Kaplan et al<sup>50</sup>, realizadas en la época anterior a la TARGA y a los antirretrovíricos, de una elevada prevalencia de onicodistrofias candidósicas en los seropositivos.

Con relación a las peculiaridades etiológicas que se han descrito asociadas a la infección por el VIH, ratificamos que *T. rubrum* es el agente aislado con más frecuencia en la OBS, aunque también hemos cultivado *T. mentagrophytes* y *Acremonium*, agentes reconocidos como causa de OBS en la población general. Además, consideramos que en nuestro medio no es aplicable el concepto establecido de que la identificación de *T. rubrum* como agente causal de OBS es una característica propia de los pacientes infectados por el VIH, porque lo hemos cultivado reiteradamente en OBS de pacientes seronegativos inmunocompetentes<sup>349,350</sup>. Por ello, no estamos de acuerdo con la indicación de realizar serología para el VIH cuando se cultive *T. rubrum* en una OBS, si no hay otros datos clínicos de sospecha.

Confirmamos también la posibilidad de paroniquia por dermatófitos, al haber diagnosticado un caso (figura 22) de OSDL con paroniquia exudativa y *tinea pedis*



interdigital en contigüidad, en el que se aisló *T. mentagrophytes* en las escamas ungueales, en la paroniquia y en las escamas interdigitales. La paroniquia, la oniquia y la *tinea* curaron con terbinafina oral; posteriormente la *tinea pedis* recidivó.

## 1.3. Clínica

### 1.3.1. Formas clínicas

Al igual que ocurre en la población general, la forma clínica de onicomicosis más común en nuestros pacientes fue la OSDL, seguida por la ODT, y, con menor frecuencia, la OBS (5 casos), la OSP (2 casos) y un caso de OSDL asociado a paroniquia por dermatófitos (ver tabla 17 y gráfico 15).

Estos resultados contradicen la noción, repetida en diversos artículos de revisión<sup>19,20,22,55,56,73-75</sup> de que la OSP es la forma clínica más frecuente en los pacientes infectados por el VIH, la cual está basada en los resultados del estudio de Dompmartin et al<sup>59</sup>. En la tabla 51 comparamos los pocos estudios sobre onicomicosis en infectados por el VIH en los que se informó de la frecuencia de las formas clínicas. Como se puede apreciar, en las series más antiguas la OSP era predominante, mientras que en las más recientes, al igual que en la nuestra, la OSDL es la más frecuente. Si consideramos la OSP una manifestación de inmunodepresión<sup>22,74,78-81</sup>, podemos especular que, en la actualidad, el tratamiento con TARGA ha disminuido la frecuencia relativa de OSP entre las onicomicosis de los seropositivos, las cuales se expresarían de forma similar a la de los pacientes inmunocompetentes. No obstante, aunque la OSP no sea en la actualidad la forma predominante de onicomicosis en los seropositivos, estudios epidemiológicos<sup>48</sup> indican que es mucho más rara en los sujetos inmunocompetentes.

**TABLA 51**  
**Forma clínica predominante de onicomycosis en**  
**diferentes series de pacientes con infección por el VIH**

Estudio	Año	País	n	Forma clínica predominante
Domp martin et al <sup>59</sup>	1990	Francia	62	OSP
Serrano y Tovar <sup>33</sup>	1995	Méjico	34	OSP
Rosatelli et al <sup>35</sup>	1997	Brasil	23	OSP
Herranz et al <sup>76</sup>	1997	España	21	OSDL
Ravnborg et al <sup>56</sup>	1998	Dinamarca	13	OSP/ODT
Cribier et al <sup>25</sup>	1999	Francia	42	OSDL
Gupta et al <sup>41</sup>	2000	Canadá, Brasil	116	OSDL
Presente	-	España	39	OSDL

Año: año de publicación

n: número de pacientes con onicomycosis

### 1.3.2. Gravedad de la onicomycosis: intensidad y extensión

En nuestra serie, el 43,58% de los casos fue leve y el 56,42% restante eran casos de intensidad moderada o grave, según las definiciones previamente consideradas. Predominó la afectación de uñas de los pies (87,18%) sobre la de las manos (15,38%), dato referido por otros autores<sup>24,33,41,56,59</sup>. Hubo asociación estadísticamente significativa de la intensidad de la onicomycosis con la tasa de linfocitos T CD4 + y con la carga vírica, con una relación de probabilidad lineal (gráfico 11): cuanto menor es la tasa de linfocitos T CD4 +, mayor es la probabilidad de tener onicomycosis intensa. Los pacientes que cumplían criterios de caso de sida y aquellos con un tiempo más prolongado desde el diagnóstico de la infección por el VIH, presentaron onicomycosis más intensa que los que no eran caso de sida y con un tiempo más corto de evolución, respectivamente, aunque estas asociaciones no alcanzaron significación estadística. Por el contrario, el tiempo de evolución de la onicomycosis no se relacionó con su intensidad. Los enfermos con mayor extensión de la onicomycosis (3 o más uñas afectas) tenían recuentos de CD4 más bajos y cargas víricas más altas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

No hemos encontrado trabajos previos que evaluaran la relación de la gravedad de la onicomycosis con el estado inmunitario o el estadio clínico, salvo el de Stavrianeas et al<sup>24</sup>, en el que se observó tendencia a una mayor extensión de la onicomycosis en los

enfermos con mayor grado de inmunodeficiencia, hallazgo coincidente con nuestros resultados.

### 1.3.3. Expresividad clínica

Diversos autores<sup>19-21,50,76</sup> señalan que la onicomycosis en los infectados por el VIH con frecuencia tiene manifestaciones atípicas, como afectación extensa de los pies, propagación rápida de unas uñas a otras y de los pies a las manos, inflamación periungueal en la *tinea unguium*, evolución rápida a ODT y resistencia a los tratamientos.

Sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes presentó un curso clínico estándar, sin peculiaridades dignas de mención, y sólo ocasionalmente observamos manifestaciones atípicas sugerentes de una expresividad clínica diferenciada. Aunque la mayoría tenía más de una uña afecta y en tres casos había afectación de todas las uñas de los pies, sólo una paciente presentó afectación simultánea de las manos y los pies. Observamos un caso con paroniquia exudativa producida por dermatófitos. Constatamos la evolución de OSDL leve a ODT en el transcurso de pocos meses. En una niña documentamos la progresión de OBS a ODT, a pesar del tratamiento tópico mantenido. Dos pacientes tenían anoniquia adquirida como consecuencia de la onicomycosis, que clasificamos como ODT.

### 1.3.4. Asociación con *tinea pedis*

Nuestros resultados son opuestos a los de publicaciones previas<sup>24,59,82</sup>, incluso a algunas recientes<sup>83</sup>, en las que se afirma que la onicomycosis de los pies en los pacientes infectados por el VIH raramente se asocia a *tinea pedis* interdigital, siendo más frecuente la queratodermia plantar como manifestación de dermatofitosis cutánea asociada. Más de la mitad de nuestros pacientes con onicomycosis tenía *tinea pedis* concurrente, en todos los casos interdigital y dos tenían también *tinea pedis* tipo mocasín. Entre nuestros pacientes sin onicomycosis, menos del 20% tenían *tinea pedis* (tabla 11). El 28,2% de los pacientes con *tinea pedis* tuvo onicomycosis confirmada, en comparación con sólo el 6,6% de los pacientes sin *tinea pedis*. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (tabla 11). En nuestra serie, tener *tinea pedis* comportaba un riesgo más de 5 veces mayor de presentar onicomycosis (tabla 12 y gráfico 10). En los pacientes con xantoniquia, la presencia de *tinea pedis* se asoció a un origen fúngico de la misma, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. Con relación a

las variables epidemiológicas, la *tinea pedis* fue más frecuente en los homosexuales y en los pacientes mayores de 50 años, pero las diferencias no fueron significativas.

No hemos encontrado estudios previos que evaluaran estadísticamente la asociación de onicomycosis con *tinea pedis* concurrente en pacientes infectados por el VIH. En el estudio multicéntrico de Gupta et al<sup>41</sup> se halló asociación estadística con tener antecedentes personales de pie de atleta y antecedentes familiares de onicomycosis, pero no se investigó la presencia simultánea de *tinea pedis*.

Por otra parte, nuestros resultados sugieren que la mejoría del estado inmunitario puede alterar el patrón de presentación clínica de las micosis cutáneas respecto a las observaciones iniciales<sup>24,59</sup> realizadas en la época anterior a la TARGA, evolucionando hacia formas más estándar, al igual que ocurre con las formas clínicas de onicomycosis.

### **1.3.5. Repercusión psíquica. Cumplimiento de los pacientes**

Se ha señalado<sup>41,53,55,75,333</sup> que la onicomycosis puede originar trastornos emocionales en los pacientes infectados por el VIH, en tanto que es un marcador visible de su enfermedad.

En nuestro estudio no investigamos la repercusión emocional de la onicomycosis, pero, a juzgar por el bajo grado de cumplimiento del tratamiento y del seguimiento por los enfermos, en su mayor parte UDVP y ninguno de los cuales consultaba por las alteraciones ungueales, creemos que era minoritaria. La mitad no acudió para saber el resultado de las pruebas diagnósticas y sólo 15 (38,46%) cumplieron el tratamiento. El cumplimiento fue mejor en las mujeres que en los varones y en los homosexuales que en los UDVP, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística. No hemos encontrado estudios previos que evaluaran el grado de cumplimiento de los pacientes.

## **1.4. Comparación de las pruebas diagnósticas**

De las pruebas utilizadas para el diagnóstico de onicomycosis, el estudio histopatológico de recortes ungueales teñidos con PAS fue la más sensible y la de mayor valor para la exclusión del diagnóstico, mientras que el cultivo fue la de menor sensibilidad y menor VPN (tabla 16 y gráfico 14). Puesto que ninguna de las pruebas fue positiva en todos los casos considerados como onicomycosis (todas tuvieron falsos negativos), su utilización conjunta aumenta la sensibilidad diagnóstica. Aunque por razones metodológicas establecimos el resultado de cada prueba sin considerar el de las

demás, su evaluación conjunta facilita la distinción entre patógenos y contaminantes en el examen directo y en el cultivo. Algunos autores<sup>351</sup> exigen como criterio para considerar significativo el aislamiento de una levadura o un moho no dermatófito, que en el estudio histológico se observen invadiendo la lámina ungueal.

Los distintos métodos no sólo se complementan por aumentar la capacidad diagnóstica mediante su utilización conjunta, sino que tienen propiedades diferentes de gran importancia: 1) el examen directo obtiene un resultado inmediato, 2) el examen de recortes ungueales aporta la imagen histológica de la invasión fúngica de la lámina, se correlaciona con la forma clínica (correlación clínico-patológica) y suministra un material parafinado no perecedero, sobre el que se podrán hacer estudios adicionales en el futuro (revisiones, técnicas inmunológicas<sup>341</sup> y de biología molecular) y 3) el cultivo proporciona la identificación del agente causal.

Como hemos referido en los resultados, observamos que los cortes histológicos de lámina ungueal tienden a tener una superficie inferior quebrada como los dientes de una sierra (figura 11), hallazgo que no hemos encontrado referido en la literatura. La superficie del lecho ungueal no es lisa, sino que presenta crestas y surcos longitudinales que se engarzan con los surcos y crestas, respectivamente, de la superficie inferior o ventral de la lámina, de forma análoga al acoplamiento de una rueda en un raíl. Pensamos que este es el sustrato morfológico que explica la forma arqueada de la parte inferior de las laminillas histológicas obtenidas de cortes transversales de la lámina ungueal. Esta característica facilita su interpretación, al permitir la orientación espacial, que de otro modo sería difícil porque, a diferencia de las biopsias cruentas que incluyen tejidos blandos, las preparaciones obtenidas sólo contienen capa córnea. Así, pudimos establecer una correlación clínico-patológica, puesto que el cuadro histopatológico es diferente en la OBS que en la OSDL, como hemos comentado en los resultados. Por ello, consideramos que esta técnica de procesar los recortes ungueales tras reblandecerlos mediante calor aporta más información que el método llamado KONCPA, descrito por los mismos autores<sup>327</sup>, en el que se desestructuran los recortes ungueales y, por consiguiente, sólo permite diagnosticar onicomycosis, pero no establecer una correlación clínico-patológica ni determinar la forma de invasión fúngica de la lámina ungueal.

No hemos encontrado ningún estudio previo que evaluase comparativamente la sensibilidad y el VPN de las pruebas diagnósticas de onicomycosis en pacientes seropositivos para el VIH. En los pocos efectuados en pacientes seronegativos que

incluyeron el estudio histológico de recortes de la lámina ungueal, realizado con diferentes procedimientos de reblandecimiento de la misma<sup>327,352,353</sup> se encontró que dicho método es mucho más sensible que el examen directo y el cultivo.

En un estudio reciente<sup>353</sup>, en el que aplicaron los mismos criterios de definición de onicomycosis que empleamos nosotros, se halló que el examen histológico de recortes ungueales teñidos con PAS era la prueba con mayor sensibilidad y VPN, mientras que el cultivo era la de menor sensibilidad y VPN, resultados coincidentes con los nuestros. Estos estudios han sido cuestionados por Daniel III<sup>354,355</sup>, porque en ellos las muestras para examen directo y cultivo se tomaron de los recortes de la lámina ungueal y él considera que se deben tomar de los detritos y material subungueal, debido a que la onicomycosis, excepto la OBS, afecta primariamente al lecho ungueal. En nuestro estudio tomamos las muestras para examen directo y cultivo predominantemente del material subungueal y superficie ventral de la lámina y, a pesar de ello, obtuvimos resultados semejantes a los referidos por dichos autores. En un estudio<sup>356</sup> no hubo diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de cultivos positivos obtenidos con tres diferentes métodos de tomar las muestras: recortes de la lámina, raspado de la misma con bisturí y curetaje del material subungueal.

## 1.5. Tratamiento

Aunque, basándose en observaciones realizadas en la época anterior a la disponibilidad de los modernos antifúngicos<sup>50,59,357</sup>, se considera que la onicomycosis en los pacientes infectados por el VIH es muy resistente a los tratamientos<sup>18,19,22,55,76</sup>, en nuestra serie, el tratamiento con amorolfina tópica para la OBS y con la combinación de terbinafina oral y amorolfina tópica para las demás formas de *tinea unguium*, fue satisfactorio, sólo una minoría de los pacientes se mostró refractaria al mismo (gráfico 9) y en ningún caso hubo efectos adversos. Estos resultados están en consonancia con los de dos estudios publicados<sup>76,84</sup>, diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de la terbinafina oral en tiña ungueal de pacientes con infección por el VIH.

En nuestros pacientes, principalmente UDVP y con enfermedades más importantes que la onicomycosis, el problema terapéutico reside en la falta de adhesión al tratamiento y al seguimiento por los enfermos.

## 2. Otras onicopatías infecciosas y parasitarias

### 2.1. Panadizo herpético

No diagnosticamos ningún caso de panadizo herpético; tan sólo una paciente tenía antecedentes del mismo, pero no tuvo brotes durante el período de estudio. Como comentamos en la introducción, su prevalencia es desconocida, ya que todos los casos publicados son esporádicos y en los estudios epidemiológicos no se ha considerado separadamente de otras formas clínicas de herpes simple. Basándonos en nuestros resultados y en los de los otros 3 estudios sobre alteraciones ungueales en pacientes infectados por el VIH<sup>23-25</sup>, en los que no se menciona el panadizo herpético, consideramos que es infrecuente en estos enfermos.

### 2.2. Verrugas peri o subungueales

Los 8 casos de verrugas peri o subungueales diagnosticados suponen una prevalencia del 2,09%. En el estudio de Valenzano et al<sup>23</sup> la frecuencia fue del 1,66%; sorprendentemente, no se mencionan las verrugas en los otros dos trabajos sobre onicopatías asociadas a la infección por el VIH<sup>24,25</sup>, y en los estudios no enfocados en las alteraciones de las uñas no se considera separadamente a las verrugas ungueales del resto de las verrugas vulgares.

En nuestra serie, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con verrugas periungueales y el resto, en cuanto a estadio clínico, marcadores inmunitarios y virológicos y variables epidemiológicas. No obstante, los enfermos con verrugas más profundas y resistentes tenían inmunodepresión intensa. No hemos encontrado trabajos previos que valorasen estadísticamente la relación de las verrugas periungueales con los datos epidemiológicos y pronósticos.

### 2.3. Escabiosis

En nuestra serie hubo 9 casos de escabiosis (tabla 7), de los cuales 2 correspondían a la forma costrosa o sarna noruega. Ninguno tenía afectación ungueal clínicamente aparente. En los 3 estudios previos<sup>23-25</sup> sobre onicopatías asociadas a la infección por el VIH tampoco se mencionan casos de sarna con afectación ungueal. Todo ello sugiere que la escabiosis con alteraciones ungueales no es frecuente en los seropositivos. No obstante, la afectación ungueal es propia de la sarna noruega<sup>22,131,139,141,142</sup> y, dado que sólo 2 de nuestros enfermos presentaron esta forma

clínica durante el estudio, no pudimos determinar la frecuencia relativa de las lesiones ungueales en la sarna costrosa.

## 3. Onicopatía psoriásica

### 3.1. Epidemiología

#### 3.1.1. Prevalencia

Diagnosticamos 8 casos de onicopatía psoriásica, que representan un 2,39% de la serie y el 50% de los que tenían psoriasis. En nuestro conocimiento, tan sólo dos estudios previos<sup>23,24</sup>, realizados con muestras más reducidas que la nuestra y en épocas previas a la TARGA, describen la frecuencia de onicopatía psoriásica en pacientes seropositivos (tabla 52). En el estudio comparativo de Cribier et al<sup>25</sup> fueron excluidos los pacientes con psoriasis y, por consiguiente, no diagnosticaron ningún caso de onicopatía psoriásica; aunque refieren piqueteado ungueal en el 3,2% de sus 155 casos, en comparación con el 2% de los controles (diferencia no significativa), no especifican sus causas.

**TABLA 52**  
**Frecuencia de onicopatía psoriásica**  
**en pacientes con infección por el VIH**

Estudio	n	Frecuencia
Valenzano et al <sup>23</sup> , 1989	120	5 (4,17%)
Stavrianeas et al <sup>24</sup> , 1993	113	3 (2,65%)
Presente estudio	335	8 (2,39%)

#### 3.1.2. Otros datos del estudio epidemiológico

##### 3.1.2.1. Marcadores inmunitarios y virológicos.

El hallazgo estadístico de que la carga vírica era más alta en los pacientes con onicopatía psoriásica que en el resto, es de difícil interpretación, dado que no hubo diferencias en otras variables pronósticas como el estadio clínico y los CD4, máxime dada la ausencia de estudios previos que sirvan de comparación.



### 3.1.2.2. Serologías, enfermedades previas y asociadas

La serología indicativa de infección activa por el VHB ( HBsAg positivo) fue significativamente más frecuente en los pacientes con onicopatía psoriásica que en el resto, y en los pacientes psoriásicos que en los que no tenían psoriasis. Aunque no hay estudios en pacientes seropositivos que sirvan de comparación, este hallazgo estadístico está en consonancia con los resultados de algunos estudios de que las hepatopatías crónicas, entre ellas las hepatitis víricas, se relacionan con la ocurrencia y la gravedad de la psoriasis<sup>358,359</sup>. El que no hubiera diferencia en las enfermedades asociadas fue debido a que en todos los casos la hepatitis se diagnosticó antes que la infección por el VIH y, por tanto, se clasificaron como “enfermedades previas” y no como “enfermedades asociadas”.

## 3.2. Clínica

Todos nuestros pacientes con onicopatía psoriásica tenían simultáneamente manifestaciones de psoriasis cutánea; en la mitad de los casos ésta era tan intensa y extensa que requirió tratamiento con acitretina oral. Pensamos que esta asociación de onicopatía psoriásica con psoriasis grave no es más que la consecuencia de que cuanto más extensa e intensa es la psoriasis, mayor es la probabilidad de que curse con afectación ungueal. Algunos autores<sup>24</sup> han sugerido que la psoriasis asociada a la infección por el VIH cursa con onicopatía con mayor frecuencia que la psoriasis de los seronegativos. Nuestros resultados no lo corroboran, ya que la frecuencia observada (50%, 8 de 16) está dentro del rango de la descrita para la población general<sup>314</sup>.

No hemos encontrado publicaciones previas que detallen la clínica de la onicopatía psoriásica en pacientes infectados por el VIH, salvo comunicaciones de casos esporádicos<sup>157,158,163</sup>. De nuestros resultados (tabla 19), conviene resaltar la frecuencia de la perionixis y que las uñas amarillas pueden ser el único signo de onicopatía psoriásica.

## 3.3. Tratamiento

En los 4 pacientes con psoriasis cutánea grave concurrente a los que se les administró acitretina, ésta se mostró eficaz también para la onicopatía.

Tres pacientes, que tenían psoriasis cutánea grave concurrente, recibieron tratamiento prolongado con AZT, sin mejoría de la psoriasis. Otro paciente con

psoriasis cutánea en placas sin afectación ungueal, tampoco mejoró con AZT. Por consiguiente, y aunque el número de pacientes es demasiado pequeño para extraer conclusiones fidedignas, nuestras observaciones sugieren que la AZT a la dosis de 500-600 mg/d no es eficaz para el tratamiento de la psoriasis en los pacientes infectados por el VIH. Estas dosis son mucho más bajas que las que se utilizaban cuando se describió el efecto antipsoriásico de la AZT (1200 mg/d)<sup>360,361</sup>.

## 4. Melanoniquia

### 4.1. Prevalencia

La frecuencia de melanoniquia en nuestra serie fue del 8,36% (28 pacientes); en 18 (64,29%) hubo relación temporal entre el tratamiento con AZT y la aparición de la melanoniquia, mientras que en los 10 restantes (35,71%) no hubo tal relación. En la tabla 53 se muestran las diferentes frecuencias de melanoniquia, considerada globalmente, en los escasos estudios en los que se menciona. Las notables diferencias en las frecuencias encontradas son debidas presumiblemente a las características de las muestras estudiadas, sobre todo en cuanto a su composición racial.

**TABLA 53**  
**Prevalencia de melanoniquia en diferentes series de pacientes infectados por VIH**

Estudio	Prevalencia	Comentario
Ramos et al <sup>185</sup> , España, 1990	2/32 (6,25%)	Serie pequeña (n = 32). Los 2 pacientes con melanoniquia tomaban AZT
Stavrianeas et al <sup>24</sup> , Grecia, 1993	5/113 (4,42%)	No se especifican características raciales
Smith et al <sup>362</sup> , EE.UU., 1994	123/912 (13,49%)	La mayoría de los pacientes eran negros e "hispanos" (soldados). No se especifica si tomaban AZT
Cribier et al <sup>25</sup> , Francia, 1998	23/155 (14,84%)	En 5 casos la melanoniquia precedió a la infección por el VIH, los otros 18 recibieron AZT
Presente estudio	28/335 (8,36%)	

## 4.2. Variables epidemiológicas asociadas

En nuestro estudio, hubo 3 variables que se asociaron significativamente a la melanoniquia, globalmente considerada: el recibir AZT, el grado de melaninogénesis y la edad. Recibir AZT aumentaba más de 7 veces la probabilidad de presentar melanoniquia (tabla 23) y constituye el mayor factor de riesgo; no obstante, el tener un fototipo alto determina riesgo de melanoniquia independiente del uso de AZT (gráficos 18-20). A diferencia de las series americanas, la nuestra está constituida casi exclusivamente por sujetos de raza blanca (tan sólo había 2 negros y una mulata); no obstante, puesto que incluía un número considerable de gitanos, pudimos evaluar estadísticamente la asociación de melanoniquia con la raza, mediante la estratificación en 3 grupos: blancos no gitanos, gitanos y negros o mulatos (tabla 22). Además, evaluamos el fototipo cutáneo y el color del cabello y del iris como otros datos fenotípicos indicadores del grado de melaninogénesis. En todos ellos se encontró asociación estadísticamente significativa con la melanoniquia (tabla 22). En nuestro conocimiento, la relación del fototipo (y del color del cabello y de los ojos) con la melanoniquia no había sido investigada con anterioridad. En nuestro estudio fue factible porque la valoración de estos datos formaba parte del protocolo que se aplicó a todos los pacientes (figura 1).

## 4.A. Melanoniquia por AZT

### 4.A.1. Epidemiología

#### 4.A.1.1. Frecuencia

Cerca del 20% de los pacientes que recibieron AZT desarrollaron melanoniquia por este fármaco. Aunque existen numerosas publicaciones sobre la melanoniquia inducida por AZT<sup>171-195</sup>, la gran mayoría son comunicaciones de casos aislados o pequeñas series y muy pocos los estudios en los que se describe la frecuencia de esta complicación del tratamiento con zidovudina (tabla 54). Salvo el de Tosti et al<sup>190</sup>, dichos estudios fueron realizados con muestras reducidas y todos ellos en la época en la que la AZT se administraba a dosis elevadas; la mayoría de los pacientes recibía 1200 mg/d. La mayoría de nuestros pacientes recibía 500 mg/d.

**TABLA 54**  
**Frecuencia de melanoniquia por AZT en pacientes que reciben AZT**

Estudio	Frecuencia	Comentario
Groark et al <sup>182</sup> , EE.UU., 1989	14/36 (38,89%)	Serie pequeña (n = 36). Dosis de AZT 600-1200mg/d. Frecuencia en negros 9/11 (82%), en blancos 5/25 (20%)
Valencia et al <sup>178</sup> , España, 1989	3/42 (7,14%)	Serie pequeña (n = 42). Dosis 1200 mg/d. Los pacientes presumiblemente eran blancos (Hospital La Paz, Madrid).
Don et al <sup>187</sup> , EE.UU., 1990	16/38 (42,1%)	Serie pequeña (n = 38), estudio retrospectivo. No consta dosis. Frecuencia en negros 8/12 (66,67%), en no negros (blancos e "hispanos") 8/26 (30,77%).
Tosti et al <sup>190</sup> , Italia, 1990	9/70 (12,86%)	Raza blanca. Dosis 800-1200 mg/d
Presente estudio	18/96 (18,75%)	Raza blanca (ningún negro recibió AZT). Dosis 500-600 mg/d

#### **4.A.1.2. Relación con las variables epidemiológicas, marcadores biológicos, fármacos y enfermedades asociadas**

Al igual que la melanoniquia en general, la melanoniquia por AZT fue significativamente más frecuente en los pacientes con fototipos cutáneos altos y en individuos con mayor edad (tabla 26 y gráfico 21), aunque la asociación con la edad estuvo próxima al límite de la significación estadística.

Con relación a las dermatosis concurrentes, hubo asociación estadísticamente significativa con la presencia de pigmentación cutaneomucosa (tablas 24 y 25) y, aunque la precisión estadística es muy baja, debido a que sólo 2 pacientes con melanoniquia inducida por AZT tenían simultáneamente pigmentación cutánea o mucosa inducida por AZT, es un hallazgo coherente.

No encontramos asociación estadística entre melanoniquia inducida por AZT y el resto de las variables epidemiológicas (sexo, factor de riesgo, tiempo desde el diagnóstico) y parámetros pronósticos inmunitarios y virológicos (CD4, CD4/CD8, carga vírica, estadio CDC, ser o no caso de sida), con las enfermedades asociadas ni los otros fármacos (tablas 24 y 25). Estos resultados concuerdan con los del estudio retrospectivo de Don et al<sup>187</sup>.

#### **4.A.2. Clínica**

En nuestros pacientes, a diferencia de lo observado por otros autores en series más reducidas<sup>182,187,188</sup>, los pies se afectaron con mayor frecuencia que las manos. Los

primeros dedos fueron las localizaciones más frecuentes, dato también referido en la literatura<sup>182,187,190</sup>. Excepto en un paciente, siempre se afectaron varias uñas. En todos los casos la melanoniquia se manifestó en forma de bandas longitudinales. Éste es el patrón de pigmentación más frecuentemente referido en la bibliografía.

La relación con la dosis no fue valorada en nuestro estudio, ya que casi todos recibían la misma dosis. Aunque se ha referido repetidamente<sup>24,194,195,205</sup> que es dependiente de la dosis, basándose en una observación de Greenber y Berger<sup>188</sup> de disminución de la intensidad de la pigmentación al disminuir la dosis, en el estudio de Tosti et al<sup>190</sup> no hubo relación entre la ocurrencia de melanoniquia y la dosis de AZT. No hemos encontrado publicado ningún estudio que encontrase asociación estadística entre la ocurrencia de melanoniquia y la dosis de AZT, por lo esta cuestión permanece por resolver.

Es reversible al suspender el fármaco<sup>172,179,180,188,189</sup> y suele aparecer y revertir antes en las manos que en los pies. Esto probablemente es debido a la mayor velocidad de recambio de las uñas de las manos.

En los casos que pudimos seguir después de suspender la AZT, la regresión de la pigmentación fue tardía, con una disminución progresiva de la intensidad a lo largo de las bandas longitudinales. En una paciente la melanoniquia inducida por AZT persistía en las manos y los pies más de 2 años después de suspender el fármaco, lo que sugiere que no siempre es reversible.

#### **4.A.3. Relación con la mielodepresión**

Basándose en la observación de pacientes con melanoniquia inducida por AZT con macrocitosis o con mielotoxicidad grave<sup>175,178,186,187,192</sup>, se ha sugerido<sup>192</sup> que la melanoniquia puede ser un marcador de sensibilidad a la AZT y de mayor riesgo de mielotoxicidad. Tanto el efecto mielodepresor como la pigmentación ungueal serían consecuencias del mismo mecanismo de acción antimitótico de la AZT. Aunque varios de nuestros pacientes con melanoniquia inducida por AZT tuvieron que suspender este fármaco por hemocitopenias y muchos de ellos tenían macrocitosis, no hubo diferencias significativas en los valores del hemograma entre los pacientes con melanoniquia por AZT y los que recibieron AZT y no desarrollaron melanoniquia (tabla 29).

Consideramos que la melanoniquia carece de valor práctico como marcador de toxicidad sistémica por AZT.

#### **4.A.4. Etiopatogenia y fisiopatología**

Como ya comentamos, es desconocida. Se cree que la acción antimitótica sobre la matriz ungueal estimula la actividad melanocitaria en la misma.

Se desconoce la razón del predominio de la localización ungueal y acral de la pigmentación inducida por AZT. Los melanocitos de la matriz ungueal parecen más sensibles al efecto estimulante de la melaninogénesis de la AZT que los de la epidermis, puesto que en nuestra serie hubo 18 casos de pigmentación ungueal relacionados temporalmente con la AZT y sólo 2 de ellos tenían pigmentación cutaneomucosa. No obstante, un paciente con pigmentación cutaneomucosa relacionada con AZT no tuvo melanoniquia.

Inicialmente, algunos autores<sup>173,178,199</sup> cuestionaron que la AZT fuera la causa de la melanoniquia en los pacientes infectados por el VIH, basándose en los casos que no guardaban relación temporal con dicho fármaco. Sin embargo, dada la extensa experiencia clínica, la resolución de la pigmentación tras la supresión del fármaco y los casos de pigmentación experimental en animales inducida por AZT<sup>196,197</sup>, parece indudable que la AZT es una causa de melanoniquia y pigmentación cutaneomucosa.

### **4.B. Melanoniquia no relacionada con AZT**

#### **4.B.1. Epidemiología**

##### **4.B.1.1. Frecuencia**

Observamos melanoniquia no relacionada con AZT en 10 casos, que constituyen un 2,98% de toda la serie y un 3,15% excluyendo a los que tenían melanoniquia inducida por AZT. En nuestro conocimiento, tan sólo en un estudio previo<sup>25</sup> se informó de la frecuencia de melanoniquia no relacionada con AZT en pacientes infectados por el VIH. En dicho estudio hubo 5 pacientes (3 afroamericanos, 1 indio y 1 blanco) de 155 (3,23%) en los que la melanoniquia no se relacionó con la AZT, pero en todos ellos estaba presente antes del diagnóstico de la infección por el VIH.

#### **4.B.1.2 Relación con las variables epidemiológicas, marcadores biológicos, fármacos y enfermedades asociadas**

En nuestros pacientes, la melanoniquia no relacionada con AZT fue más frecuente en los fototipos cutáneos altos, pero la diferencia no alcanzó significación estadística, debido al pequeño tamaño de la muestra. No encontramos asociación estadística con otras dermatosis, con las enfermedades asociadas ni con las demás variables epidemiológicas y parámetros pronósticos inmunitarios y virológicos (tabla 33). Ninguno de nuestros pacientes con melanoniquia no relacionada con AZT tuvo toxoplasmosis cerebral y, por consiguiente, ninguno recibió sulfadiacina ni pirimetamina.

No hemos encontrado estudios previos que evaluaran la relación de la melanoniquia no relacionada con AZT en pacientes seropositivos con las variables epidemiológicas y pronósticas.

#### **4.B.2 Clínica**

En el apartado de los resultados hemos detallado las características clínicas de nuestros casos de melanoniquia no relacionada con AZT, que se resumen en la tabla 34. La morfología de la melanoniquia no relacionada con AZT fue semejante a la de la melanoniquia inducida por AZT.

En la tabla 2 resumimos las características de los casos publicados de melanoniquia no relacionada con AZT. Excluyendo los 75 casos de Leppard<sup>39</sup>, que tienen peculiaridades epidemiológicas, las bandas longitudinales constituyen el patrón de pigmentación más frecuente, como ocurrió en nuestros pacientes.

#### **4.B.3. Relación de la melanoniquia con la infección por el VIH**

Basándose en los casos publicados de melanoniquia no relacionada con AZT en los que se consideró que ésta apareció con posterioridad a la infección por el VIH, se ha establecido que la infección por el VIH es una causa de melanoniquia y así figura en revisiones clásicas como las de Baran<sup>363-366</sup>. Algunos autores<sup>199</sup> incluso han sugerido que este signo (melanoniquia) debe hacernos investigar la posibilidad de infección por el VIH.

Sólo 2 de nuestros 10 pacientes seropositivos con melanoniquia no relacionada con AZT pudieron precisar el tiempo de evolución previo; en ambos casos la melanoniquia apareció con posterioridad a la infección por el VIH. Los otros 8 pacientes curiosamente no habían reparado en esta alteración hasta que nosotros se la hicimos notar.

- Un paciente (caso nº 4 de las tablas 31, 32 y 34), con melanoniquia de las 20 uñas, era negro africano y posiblemente correspondía a la habitual en esta raza<sup>363,366,367</sup>. Además, había sido tratado con fluconazol por candidosis oral y esofágica (tabla 31) y este fármaco ha sido descrito como una causa de melanoniquia<sup>368</sup>.
- Otros 3 pacientes (casos 2, 7 y 8) eran gitanos y también pueden corresponder a melanoniquia racial. El caso nº 7 había recibido tratamiento con TMP-SMZ, fármaco que también ha sido descrito como causa de melanoniquia<sup>187,363,369</sup>. El caso nº 8, con melanoniquia y pigmentación cutánea generalizada, tenía antecedentes del síndrome de emaciación y es también un hecho conocido que la caquexia es una causa de pigmentación cutánea y ungueal<sup>369,371,372</sup>.
- Un paciente (caso 9, figura 32) tuvo melanoniquia de todas las uñas, que comenzó un mes después de iniciar tratamiento con hidroxiurea. En nuestro conocimiento sólo se ha comunicado un caso de melanoniquia inducida por hidroxiurea asociada a la infección por el VIH<sup>373</sup>; no obstante, es bien conocido que la hidroxiurea es una causa de melanoniquia. Es de interés resaltar que nuestro paciente había sido tratado previamente con AZT, sin que se produjera melanoniquia.
- En otra paciente (caso nº 6) la melanoniquia afectaba a uñas con onicomycosis y pensamos que esta era la causa de la misma, puesto que las onicomycosis pueden producir pigmentación ungueal clínicamente similar a la melanoniquia longitudinal<sup>79,374</sup>. La melanoniquia disminuyó progresivamente de intensidad hasta su desaparición, aunque persistió durante más de un año después de haberse curado las otras manifestaciones de onicomycosis.
- De los otros 4 pacientes (casos 1, 3, 5 y 10), que eran blancos no gitanos, uno (caso 5) había recibido tratamiento con TMP-SMZ (tabla 31) y en los otros 3 no había una causa aparente obvia. En una paciente (caso 3) la melanoniquia longitudinal, que afectaba a la mayoría de las uñas de los pies, se resolvió en el transcurso de 10 meses. Otro paciente (caso 10) estaba recién diagnosticado de infección por el VIH, que se presentó con tuberculosis pulmonar, y, además de la melanoniquia de manos y pies, tenía manifestaciones cutaneomucosas floridas, con LVO, dermatitis



seborreica intensa, xantoniquia en los pies de causa no filiada y tricomelia de pestañas.

Consideramos que en la actualidad no hay pruebas de que la infección por el VIH sea por sí misma una causa de melanoniquia. El que algunos pacientes con infección por el VIH desarrollen melanoniquia sin una causa obvia, no prueba que la infección por el VIH sea la causa, ya que la melanoniquia idiopática no es infrecuente en la población seronegativa. Además de la AZT, hay numerosas causas de hiperpigmentación cutánea y ungueal que pueden afectar a los sujetos infectados por el VIH. Fármacos utilizados en la quimioterapia del SK o de los linfomas, como la bleomicina, la ciclofosfamida, el melfalán o la adriamicina son causas bien conocidas de melanoniquia<sup>363,364,369,372</sup>. La hidroxiurea se utiliza como tratamiento de la propia infección por el VIH y es también una causa de melanoniquia. El ketoconazol, el fluconazol y el TMP-SMZ se emplean asiduamente en los pacientes infectados por el VIH y han sido descritos como causas infrecuentes de pigmentación ungueal<sup>368-370,372,375</sup>. La cloroquina, el cloranfenicol y las tetraciclinas son otros fármacos que pueden producir pigmentación ungueal y que se usan con frecuencia<sup>369,370,372</sup>. La insuficiencia suprarrenal, la deficiencia de vitamina B12 y de folato, la sobrecarga de hierro por hepatopatías, los estados de malnutrición y caquexia son condiciones patológicas que han sido descritas como causas de pigmentación cutaneomucosa y ungueal y son frecuentes en los individuos infectados por el VIH<sup>114,372,376,377</sup>.

En un estudio<sup>367</sup> sobre la prevalencia de melanoniquia longitudinal en sujetos blancos no infectados por el VIH, se encontró una frecuencia de 1,4% entre 4.400 personas sanas y de 12,6% entre 99 pacientes hospitalizados. La prevalencia que encontraron en los pacientes hospitalizados es incluso superior a la que encontramos nosotros en pacientes infectados por el VIH. Esto apoya nuestra opinión de que es improbable que la infección por el VIH sea por sí misma una causa de melanoniquia.

Tampoco estamos de acuerdo con que la melanoniquia sea una indicación de solicitar serología para el VIH, si no hay otros datos de sospecha.

## 5. Xantoniquia

En nuestro estudio, la xantoniquia, total o parcial, fue la cromoniquia y el signo clínico más frecuente, presente en el 20,6% de todos los sujetos estudiados (tabla 8) y en el 44,23% de los que tenían onicopatías. En el apartado de resultados hemos detallado las diferentes causas de xantoniquia en nuestros pacientes, considerada en conjunto y separadamente en manos y pies (tabla 35 y gráficos 24-26), así como algunos hallazgos útiles en el diagnóstico diferencial. No hemos encontrado publicados trabajos previos en los que se haya evaluado este signo en cuanto a sus causas y datos de diagnóstico diferencial. De nuestros resultados cabe destacar los siguientes hallazgos, que seguramente son también aplicables a pacientes seronegativos:

- La xantoniquia puede ser la única manifestación clínica de onicomycosis y de psoriasis ungueal.
- Cualquier onicodistrofia que curse con paquioniquia u onicolisis puede mostrar xantoniquia.
- En los pies la causa más frecuente de xantoniquia es la onicomycosis, mientras que en las manos es el tabaquismo, seguido por la psoriasis y la onicomycosis con frecuencias similares.
- En el diagnóstico diferencial de una xantoniquia sin causa obvia, los datos clínicos que apoyan el diagnóstico de onicomycosis son : 1) presencia de *tinea pedis*, 2) presencia de hiperqueratosis subungueal, 3) xantoniquia con proyecciones digitiformes en sentido proximal y 4) afectación unilateral o asimétrica.
- En uñas gruesas y duras sin hiperqueratosis ni detritos subungueales, el examen histológico de recortes teñidos con PAS es un procedimiento adecuado para diagnosticar onicomycosis.

### 5.1 “Uñas amarillas” asociadas a la infección por el VIH. Relación de la infección por el VIH con el síndrome de las uñas amarillas. Xantoniquia no filiada.

Ninguno de nuestros pacientes con xantoniquia cumplió criterios del síndrome de las uñas amarillas durante el período de estudio. No hemos encontrado casos publicados de pacientes infectados por el VIH que de forma inequívoca tuviesen un síndrome de las uñas amarillas verdadero. Por ello, en contra de lo referido por algunos autores<sup>55,64,114,209-213</sup>, consideramos que la infección por el VIH no es una causa del síndrome de las uñas amarillas y que no hay una asociación patogénica entre la

infección por el VIH y dicho síndrome. Estamos de acuerdo con los autores<sup>19-21,215,216,378</sup> que indican que los casos de “uñas amarillas asociadas a la infección por el VIH” no deben ser denominados como “síndrome de las uñas amarillas”, ya que no corresponden a dicho síndrome.

Sin embargo, incluso los autores que no las identifican con el síndrome de las uñas amarillas, continúan hablando de las “uñas amarillas” asociadas a la infección por el VIH, concepto que no está definido y pocos autores<sup>21,30,219</sup> describen clínicamente. Se han relacionado con la NPC<sup>19,20,23,30,73,207,221,222</sup> y se han considerado un marcador pronóstico y de evolución a sida<sup>219,220</sup>.

No obstante, la xantoniquia es un signo inespecífico, que puede ser una manifestación de psoriasis, onicomycosis, toxicodermias<sup>216,364,369,370,372,375,379</sup>, diabetes mellitus<sup>239,240,380</sup>, liquen plano<sup>381-383</sup>, o simplemente de paquioniquia u onicólisis por microtraumatismos repetidos (calzado inadecuado) o distrofias ungueales diversas<sup>384,385</sup>.

Uno de los casos originales de Chernosky y Finley<sup>207</sup> tenía psoriasis (incluso con lesiones cutáneas periungueales) y ésta era probablemente la causa de la xantoniquia distal, opacificación y onicólisis que presentaba. Los cultivos micológicos negativos no excluyen la posibilidad de onicomycosis, ya que éstos tienen una elevada tasa de falsos negativos en las uñas.

En una serie de 1124 africanos infectados por el VIH, Hira et al<sup>218</sup> diagnosticaron “uñas amarillas” en 11 pacientes, de los cuales sólo 3 tenían enfermedades pulmonares asociadas. Llama la atención que en una serie tan amplia no diagnosticaron ningún caso de onicomycosis, lo que nos sugiere que algunos de estos casos podrían corresponder en realidad a onicomycosis.

En el estudio de Torssander et al<sup>44</sup>, ya comentado en el apartado de las onicomycosis, de 46 varones homosexuales con infección por el VIH avanzada 16 (34,78%) tenían alteraciones en las uñas de los pies con cambios de la coloración (seguramente xantoniquia, aunque no se dice de forma explícita en el artículo). De estos 16, se aislaron dermatófitos en las uñas o en los espacios interdigitales de los pies en 11 (68,8%), mientras que sólo en 1 de 30 (3,3%) pacientes con uñas de los pies aparentemente normales se identificaron dermatófitos en los espacios interdigitales. Estos resultados resaltan la importancia de los dermatófitos en las alteraciones de las uñas de los pacientes con infección por el VIH avanzada, y sugieren que muchos de los casos catalogados en la literatura como “uñas amarillas” podrían corresponder en

realidad a onicomycosis<sup>18</sup>. De hecho, en el estudio epidemiológico de Morfeldt-Manson et al de 1989<sup>219</sup> se dice: "la causa de las uñas amarillas de los dedos de los pies no ha sido establecida (...). Resultados preliminares de nuestros pacientes indican que en la mayoría de los casos las alteraciones ungueales están causadas por dermatófitos (datos no publicados)". Si es así, consideramos que tales casos deberían haberse clasificado como onicomycosis y no como uñas amarillas. Curiosamente, en su estudio de 1991<sup>220</sup> vuelven a hablar de "uñas amarillas" y no mencionan su etiología.

En cuanto a la asociación de la NPC con las uñas amarillas sugerida por algunos autores<sup>19,20,23,30,73,207,221,222</sup>, no se ha confirmado en el único estudio publicado en el que dicha asociación fue evaluada estadísticamente<sup>219</sup>, coincidente con los resultados que obtuvimos en nuestros pacientes con xantoniquia no filiada. De hecho, en la serie inicial de Chernosky y Finley<sup>207</sup>, la NPC fue igual de frecuente en los pacientes con y sin uñas amarillas.

Diecinueve de nuestros pacientes (5,67% del total) presentaron xantoniquia cuya causa no pudimos determinar. La mayoría de ellos se encontraba en fases avanzadas de la infección por el VIH y tenía antecedentes de enfermedades asociadas, sobre todo tuberculosis. El antecedente de tuberculosis como enfermedad asociada fue significativamente más frecuente que en el resto de los enfermos, así como el estadio clínico más avanzado (tabla 37). Aunque estos hallazgos sugieren que la tuberculosis podría relacionarse directa o indirectamente con esta cromoniquia, como ocurre en el síndrome de las uñas amarillas, en realidad son de significado incierto. Existe imprecisión estadística, ya que el límite inferior del intervalo de confianza está muy próximo a 1 (1,156). El mayor porcentaje de casos en las fases avanzadas de la enfermedad es debido a los que tenían tuberculosis como enfermedad asociada, la cual establece una categoría C en la clasificación de los CDC. No obstante, la diferencia estuvo en el límite de la significación ( $P = 0,045$ ) y no hubo una frecuencia significativamente mayor de casos de sida en los pacientes con xantoniquia no filiada. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el estado inmunitario, fármacos ni en las demás enfermedades asociadas, incluyendo la NPC (tabla 37).

El seguimiento evidenció involución espontánea de la xantoniquia en 3 casos, sugiriendo una condición transitoria como causa de la misma. En la mayoría, sin embargo, la xantoniquia fue persistente. El hecho de que, al igual que en la mayoría de los casos publicados, sólo se afectaran uñas de los pies, sugiere que factores locales de tipo traumático o vascular pudieran desempeñar un papel. En un paciente (caso nº 2 de

la tabla 38, figura 40) la xantoniquia de los pies se asociaba a traquioniquia de todas las uñas de las manos y los pies, sugiriendo un liquen plano o una psoriasis, pero no observamos signos de estas dermatosis en otras localizaciones después de más de 2 años de seguimiento. Aunque todos los casos que diagnosticamos de xantoniquia no filiada tenían estudios micológicos negativos, aquellos que presentaban *tinea pedis* concurrente fueron tratados empíricamente con amorolfina tópica, sin obtener respuesta.

Basándonos en nuestros resultados y en el análisis crítico de los casos publicados de “uñas amarillas en la infección por el VIH”, consideramos que esta asociación no es una entidad nosológica o síndrome definido y que es preferible hablar de xantoniquia de causa no filiada, que probablemente constituye un grupo heterogéneo y carece de significación pronóstica.

## 6. Leuconiquias

La leuconiquia verdadera aislada es un hallazgo muy raramente referido en la literatura<sup>57</sup>. En nuestro estudio hubo 6 casos (1,79%) (tabla 39). Pensamos que el origen más probable de la leuconiquia era traumático, aunque sólo un paciente refirió un traumatismo como factor desencadenante. Dos pacientes tenían leuconiquia transversal en todas las uñas de las manos, sugiriendo una causa sistémica. Cualquier enfermedad grave puede ocasionar leuconiquia transversal, que puede manifestarse varios meses después y que se desplaza en sentido distal con el crecimiento de la uña<sup>386</sup>.

Con relación a la leuconiquia aparente, excluyendo la consecutiva a onicólisis, diagnosticamos 8 casos (2,39%). Nuestros resultados contradicen los de Cribier et al<sup>25</sup>, que ya hemos comentado, puesto que no hubo correlación entre leuconiquia aparente y los parámetros inmunitarios, y, en nuestros pacientes, las uñas de Terry sí se asociaban a hepatopatía, fundamentalmente hepatitis crónica por VHC.

En contra de lo sugerido por Cribier et al<sup>25</sup>, consideramos que la leuconiquia aparente no se relaciona directamente con la infección por el VIH ni la inmunodepresión, sino con las enfermedades asociadas. En nuestra serie, con neto predominio de UDVP, se relaciona principalmente con la hepatitis crónica por VHC.

## 7. Eritema periungueal/síndrome de los dedos rojos.

Como ya hemos comentado, la frecuencia del eritema periungueal es muy variable en las diferentes series en las que se menciona, entre el 1<sup>226</sup> y el 10,3%<sup>25</sup>. Esta disparidad en los resultados presumiblemente es debida a las diferencias en los criterios diagnósticos y el interés de los distintos autores en el tema.

Tan sólo hemos diagnosticado 2 casos de eritema periungueal, utilizando como criterio diagnóstico que debía ser intenso y persistente y no haber paroniquia ni dermatosis con afectación del perioniquio. Tan exiguo número de casos no nos ha permitido caracterizar esta onicopatía en cuanto a su significación en la infección por el VIH, relación con la variables epidemiológicas y parámetros inmunitarios, etc. Nuestros 2 pacientes tenían hepatitis crónica por el VHC, dato coincidente con muchos de los casos publicados. Otros 2 de nuestros enfermos tenían eritema palmar (pero no periungueal) y también tenían infección crónica por el VHC.

Basándonos en nuestras observaciones y la revisión de los casos publicados, consideramos que el eritema periungueal aislado intenso y persistente es poco frecuente en los pacientes infectados por el VIH. Es probable que sus causas sean heterogéneas y se asocia principalmente con hepatopatías, sobre todo la infección crónica por el VHC. Es posible que la crioglobulinemia mixta sea un mecanismo a través del cual la infección por el VHC produzca eritema periungueal, pero esta posibilidad no la hemos podido confirmar.

## 8. Acropaquias

Diagnosticamos acropaquias en 5 pacientes, lo que representa una frecuencia del 1,49%, inferior al 5,81% registrado en el estudio de Cribier et al<sup>25</sup>, único publicado en el que se informó de dicha frecuencia. Todos nuestros pacientes con acropaquias tenían enfermedades concurrentes, que están descritas como causa de las mismas, principalmente procesos pulmonares crónicos y todos ellos tenían afectadas todas las uñas de las manos o todas las uñas de las manos y los pies, hecho compatible con una causa sistémica. Estos resultados contrastan con los de Cribier et al<sup>25</sup>, que no detectaron enfermedades pulmonares en ninguno de sus 9 pacientes con acropaquias. Además, encontraron que las alteraciones de la curvatura ungueal (que en su serie eran debidas

principalmente a acropaquias) se asociaban a inmunodepresión, dato que nosotros no pudimos evaluar con seguridad por falta de poder estadístico.

Aunque nuestra muestra de pacientes seropositivos con acropaquias es muy pequeña para hacer conclusiones fidedignas, nuestras observaciones no apoyan la sugerencia de algunos autores<sup>286</sup> de que la infección por el VIH es por sí misma una causa de acropaquias.

No observamos ningún caso de osteoartropatía pulmonar hipertrófica, la cual no se menciona en los estudios previos sobre onicopatías asociadas a la infección por el VIH<sup>23-25</sup>. Hay pocos casos publicados<sup>281-288</sup>, a pesar de la elevada frecuencia de infecciones oportunistas y enfermedades pulmonares en los seropositivos. Por todo ello, pensamos que la osteoartropatía pulmonar hipertrófica es infrecuente en los pacientes infectados por el VIH.

## **9. Paroniquia inducida por antirretrovíricos (indinavir). Efecto similar al de los retinoides orales.**

### **9.1 Epidemiología**

El 6,27% de todos nuestros pacientes y el 27,63% de los que recibieron indinavir cumplieron los criterios de efecto retinoide tal como lo definimos. Aunque estas frecuencias son elevadas, probablemente son inferiores a las reales, ya que el criterio diagnóstico exigió, además de una relación temporal concordante con la administración del fármaco, que hubiese al menos 2 manifestaciones clínicas. Excepto la alopecia, el prurito sine materiae y el prurigo (que no se asociaron estadísticamente con ningún fármaco), todos los datos analizados se asociaron estadísticamente con el hecho de recibir indinavir. En nuestra serie, recibir indinavir aumentaba 10 veces el riesgo de presentar queilitis descamativa o fisurada, 9 veces el desarrollar paroniquia no atribuida a otras causas, 7 veces el sufrir enclavamiento ungueal en los pies y 3 veces el de presentar xerosis o eccema asteatósico. Hubo asociación estadística entre efecto retinoide e indinavir, 3TC y d4T, pero el análisis demostró que la asociación real era con indinavir, mientras que 3TC y d4T eran variables confusoras. No hubo asociación estadística entre efecto retinoide y los parámetros inmunitarios y las variables epidemiológicas (edad, sexo, factor de riesgo, etc.).

El efecto retinoide por indinavir resultó ser muy frecuente (cerca del 30% de los que lo recibieron en nuestra serie), mientras que otras toxicodermias atribuidas a este fármaco (exantemas, vasculitis, síndrome de Stevens-Johnson) son raras, puesto que sólo diagnosticamos 2 casos de exantema morbiliforme por indinavir durante el período de estudio.

El 2,09% de todos nuestros pacientes y el 9,21% de los que recibieron indinavir presentaron paroniquia inducida por este fármaco. El indinavir fue la causa más frecuente de paroniquia (cerca de la mitad de los casos) (tabla 43). La paroniquia inducida por indinavir no se relacionó con el estado inmunitario, las variables epidemiológicas ni con otros fármacos. No pudimos confirmar que el ritonavir desempeñe un papel facilitador de la paroniquia por indinavir, como recientemente sugirieron James et al<sup>301</sup>, basándose en la observación de algunos casos y en consideraciones teóricas, porque sólo 2 de nuestros pacientes recibían simultáneamente indinavir y ritonavir y ninguno de ellos presentó paroniquia ni efecto retinoide.

No hemos encontrado estudios previos que valorasen las características epidemiológicas del efecto similar al de los retinoides orales inducido por fármacos antirretrovíricos. De los 3 estudios epidemiológicos previos sobre onicopatías asociadas a la infección por el VIH, dos<sup>23,24</sup> fueron realizados en la época anterior a la TARGA y en el tercero<sup>25</sup> no se menciona este cuadro. Se han publicado 2 estudios retrospectivos que evaluaron la asociación de paroniquia con los diferentes fármacos en pacientes seropositivos<sup>303,311</sup>. Aunque, a diferencia de nuestro estudio prospectivo, en dichos estudios retrospectivos no se excluyeron otras posibles causas de paroniquia, como candidosis o psoriasis, sus resultados son coincidentes con los nuestros (asociación de la paroniquia con indinavir, pero no con lamivudina, con otros fármacos ni con las variables epidemiológicas y parámetros inmunitarios).

## 9.2 Etiología

La fuerte asociación estadística del indinavir con el efecto retinoide y la paroniquia no atribuida a otras causas en el estudio epidemiológico, la ocurrencia simultánea de paroniquia con otras manifestaciones clínicas semejantes a las que producen los retinoides orales, la relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de la clínica, su resolución tras la interrupción del mismo y la observación de recidivas tras su reintroducción, junto con los casos y estudios previamente



publicados, no dejan lugar a dudas de que el indinavir causa un efecto similar al de los retinoides orales y alteraciones ungueales en el contexto del mismo.

Además, el indinavir es el único antirretrovírico que causa el efecto retinoide, aunque no hay experiencia de si los IP de reciente introducción, como el lopinavir, también lo pueden producir. En nuestros pacientes, la sustitución del indinavir por otros IP, como el nelfinavir, aun manteniendo la 3TC si formaba parte de la terapia de combinación, llevó a la resolución sin recidivas del efecto retinoide, hecho también referido por otros autores<sup>298,302</sup>. En un estudio in vitro reciente<sup>313</sup> se encontró que el indinavir, pero no los otros IP investigados (saquinavir, ritonavir, nelfinavir y amprenavir), amplificaba el efecto de la vitamina A ácida (ácido retinoico) en cultivos celulares.

En contra de lo que se afirma reiteradamente en la bibliografía<sup>89,289,291,298,370</sup>, consideramos que la 3TC no es una causa de paroniquia ni de alteraciones ungueales. Es posible que los casos de paroniquia y uñas enclavadas atribuidos a la 3TC y a otros antirretrovíricos diferentes del indinavir estuvieran en realidad relacionados con el uso simultáneo de éste o con otras causas.

### 9.3. Clínica

Las alteraciones ungueales, fundamentalmente paroniquia, inducidas por indinavir aparecen en el contexto del efecto similar al de los retinoides producido por este fármaco. La clínica remeda los efectos adversos producidos por los retinoides orales; se describe en la tabla 55, basada en nuestros resultados y en la revisión de la bibliografía.

La queilitis descamativa y la xerosis cutánea son las manifestaciones más frecuentes (tabla 45). Aunque la mayoría de nuestros pacientes con efecto retinoide inducido por indinavir tenían xerosis cutánea y muchos tenían prurito (tabla 45), no ocurría lo recíproco (la mayoría de los pacientes con xerosis y con prurito no tenían efecto retinoide), por lo que son datos muy inespecíficos. Por el contrario, la queilitis descamativa o fisurada no infecciosa tiene mayor valor diagnóstico, ya que de los 20 pacientes que presentaron este dato, 16 (80%) cumplieron los criterios de efecto retinoide. El efecto retinoide generalmente se desarrolla en los 2 primeros meses tras la introducción del indinavir. En nuestra serie, el paciente con afectación cutánea más intensa (ictiosis adquirida) tenía también la afectación mucosa y ungueal más intensas.

La paroniquia inducida por indinavir se caracteriza por inflamación periungueal dolorosa, que puede ser leve o intensa, con eritema, tumefacción, exudación, costras y tejido de granulación hipertrófico tipo granuloma piogénico. No tiene características morfológicas específicas y consideramos que el diagnóstico debe establecerse por la exclusión de otras causas de paroniquia, la presencia de otras manifestaciones del efecto retinoide y la relación temporal con el fármaco<sup>292,387</sup>. Sigue un curso crónico o recurrente con intensidad fluctuante. En diferentes momentos, un mismo paciente presentaba afectación de diferentes dedos en las manos y en los pies. Los cultivos bacterianos del exudado periungueal positivos no excluyen el diagnóstico, ya que hemos observado episodios de agudización por sobreinfección piógena, hecho referido también por otros autores<sup>290,298</sup>. Uno de nuestros pacientes (nº 2 de la tabla 46), además de perionixis, presentó afectación de la lámina ungueal con piqueteado, que se resolvió, después de suspender el indinavir, con el recambio de la lámina.

El enclavamiento ungueal afecta sobre todo a la primera uña de los pies; no ocurre en las manos. Clínicamente es indistinguible de la uña encarnada no relacionada con medicamentos, salvo por la presencia constante de tejido de granulación hipertrófico y la posible ocurrencia simultánea de paroniquia en otras uñas de las manos y los pies y de otras manifestaciones del efecto retinoide. Algunos autores<sup>298</sup> consideran que no hay verdadero enclavamiento de la lámina, sino que ésta se cubre por el tejido de granulación producido por el efecto farmacológico. En nuestra experiencia, ocurren ambos fenómenos y tiene lugar un círculo vicioso: el enclavamiento estimula la producción de tejido de granulación, al actuar la queratina como un cuerpo extraño; a su vez, el tejido de granulación hipertrófico y la inflamación empeoran el enclavamiento. En uno de nuestros pacientes con efecto retinoide y enclavamiento ungueal por indinavir, el desenclavamiento quirúrgico de la parte de la lámina enclavada conllevó la regresión del tejido de granulación sin actuar quirúrgicamente sobre éste, al igual que ocurre con las uñas enclavadas ordinarias no relacionadas con medicamentos.

La alopecia inducida por indinavir afecta menos al cuero cabelludo que al resto de la superficie corporal<sup>297,302</sup>. Calista y Boschini<sup>297</sup> observaron alopecia en 9 de 84 pacientes que recibían indinavir (10,7%), pero no está claro si el indinavir era la causa en todos los casos. En nuestros pacientes, la alopecia fue atribuida a otras causas y no hubo asociación estadística entre ningún antirretrovírico y alopecia. No obstante, con posterioridad al período de recogida de datos hemos visto un paciente, que no fue incluido en el estudio, con alopecia corporal inducida por indinavir.

El rizamiento del cabello previamente liso debe ser muy infrecuente, ya que solo se han publicado 2 casos<sup>307,388</sup> y uno de ellos<sup>388</sup> además de indinavir y ritonavir, recibía isotretinoína por acné. Este fenómeno ya era conocido como efecto de los retinoides orales<sup>89</sup>.

La hiperlipidemia es un efecto adverso común a todos los IP y a los retinoides orales. Otros efectos conocidos de los retinoides orales, como las mialgias, las cefalalgias y las lesiones tipo granuloma piogénico en una localización diferente al perioniquio, no han sido por el momento referidos en relación con el efecto retinoide por antirretrovíricos.

**TABLA 55**  
**Clínica del efecto retinoide inducido por indinavir**

- 
- Xerosis cutánea
    - Eccema asteatósico
    - Ictiosis adquirida
    - Prurito, escozor
  - Queilitis descamativa y erosiva
  - Onicopatía de pies y manos
    - Paroniquia
    - Tejido de granulación hipertrófico
    - Enclavamiento ungueal
    - Onicodistrofia
  - Tricopatía
    - Alopecia corporal
    - Alopecia del cuero cabelludo
    - Rizamiento del cabello
    - Adelgazamiento del pelo
  - Hiperlipidemia
- 

## 9.4. Tratamiento

En la mayoría de los casos, los síntomas del efecto retinoide por indinavir son leves y bien tolerados por los pacientes y no se requiere suspender el fármaco. No obstante, en una serie italiana<sup>297</sup>, el efecto retinoide llevó a la interrupción del tratamiento a 8 de 84 (9,5%) pacientes tratados con indinavir. Curiosamente, algunos de estos pacientes, que soportaban el prurito, la queilitis erosiva, la lipodistrofia, náuseas y vómitos e incluso cólicos nefríticos, interrumpieron el tratamiento al darse cuenta de

que se les caía el pelo. En un estudio<sup>390</sup> se encontró que el prurito es un factor determinante de la falta de adhesión de los pacientes al tratamiento antirretrovírico, la cual a su vez es la principal causa del fracaso del mismo<sup>391</sup>.

La queilitis y la xerosis cutánea mejoran con emolientes tópicos; el eccema asteatósico, con corticoides tópicos en pomada o ungüento.

La paroniquia puede mantenerse mínimamente sintomática con antibióticos y corticoides tópicos<sup>291,292</sup>. Aunque estamos de acuerdo con los autores que desaconsejan la cirugía<sup>291</sup>, consideramos que la fenolización bajo anestesia troncular del dedo es una técnica muy poco cruenta, que no emplea incisiones ni suturas, y produce alivio inmediato en los casos con enclavamiento ungueal.

El mejor tratamiento, en los casos en los que sea necesario, es la sustitución del indinavir por otro IP, como el nelfinavir, o por un ITINN, ya que consigue la resolución sin recidivas de todas las manifestaciones del efecto retinoide.

# RESUMEN



## FUNDAMENTO

Existe una vasta literatura médica sobre las manifestaciones cutaneomucosas asociadas a la infección por el VIH, si bien en su mayor parte corresponde a estudios realizados en series de pacientes en las que el factor de riesgo predominante era la homosexualidad masculina y en la época anterior a la TARGA. Desde la introducción de ésta en los países desarrollados, las características clínicas han variado, de modo que las lesiones cutáneas tienden en general a adoptar un patrón similar al de los pacientes inmunocompetentes. Asimismo, han variado las características epidemiológicas, con disminución de la frecuencia de algunas enfermedades y la aparición de otras, como las dermatosis de la recuperación inmunitaria y las nuevas toxicodermias en relación con los nuevos fármacos.

En contraste con las manifestaciones cutáneas, las alteraciones ungueales, excepto la onicomicosis, han sido objeto de un número muy reducido de trabajos. Por ello, desconocemos sus características epidemiológicas, expresividad clínica, posible valor pronóstico y correlación con el estado inmunitario. De la revisión de la literatura, cabe destacar:

### Onicomicosis

Epidemiología: aunque hay resultados dispares en diferentes estudios, su prevalencia en la mayoría de las series supera la que se considera para la población general. Numerosos autores consideran que su ocurrencia se correlaciona con el grado de inmunodeficiencia, pero los resultados de diferentes estudios son contradictorios.

Peculiaridades clínicas: afectación extensa de pies, frecuente afectación de manos, evolución rápida a ODT. La OSP, muy rara en la población general, es considerada por muchos la más frecuente en los pacientes infectados por el VIH, aunque los resultados difieren en diferentes estudios. Diversos autores señalan que la *tinea pedis* interdigital es rara y que es más frecuente la queratodermia plantar como manifestación de micosis cutánea asociada.

Peculiaridades etiológicas: agentes etiológicos inusuales como dermatófitos del género *microsporium*, levaduras como *P. ovale* (*Malassezia*) y dermatófitos como causantes de paroniquia. *T. rubrum* es el agente causal más frecuente de OBS, mientras que en la población general se considera que es *T. mentagrophytes*.

### **Infecciones víricas**

El panadizo herpético puede ser la primera manifestación de la infección por el VIH y debe plantearse siempre en el diagnóstico de una necrosis digital en un inmunodeprimido. Se desconoce su prevalencia en los pacientes infectados por el VIH. En la mayoría de los casos publicados el diagnóstico se retrasó por confusión inicial con paroniquias bacterianas o micóticas. Como el herpes simple crónico en otras localizaciones, puede desarrollar resistencia al aciclovir.

Las verrugas peri y subungueales se consideran muy frecuentes en inmunodeprimidos, aunque tan solo en una serie de pacientes seropositivos se informó de su frecuencia (1,66%). En ocasiones son de difícil tratamiento. Se ha comunicado la evolución a carcinoma epidermoide del lecho ungueal, requiriendo amputación del dedo. Pueden ser la forma de presentación de la infección por el VIH.

Otras: Se han comunicado casos excepcionales de infección periungueal por VVZ y CMV, aunque es improbable que el CMV desempeñe un papel patogénico en estas lesiones, al igual que ocurre en otras localizaciones cutáneas en las que se detecta su presencia.

### **Infecciones bacterianas**

Paroniquia aguda bacteriana. Tan sólo en una serie de pacientes infectados por el VIH se informó de su frecuencia. (2,5%). Se considera más frecuente en UDVP. *S. aureus* y *S. pyogenes* son los patógenos más frecuentemente aislados.

Otras. Con anterioridad al inicio del presente estudio, observamos casos de sífilis primaria y secundaria con afectación ungueal. No hemos encontrado otras referencias bibliográficas sobre sífilis ungueal en pacientes seropositivos.

### **Parasitosis**

La afectación ungueal es propia de la sarna noruega que, además de producir costras e hiperqueratosis subungueal por parasitación del lecho, también puede afectar la lámina y producir distrofia. Se desconoce la frecuencia de la escabiosis ungueal en los pacientes infectados por el VIH.

### **Neoplasias**

Se desconoce la frecuencia de SK con afectación ungueal. Clínicamente puede imitar a una paroniquia bacteriana.



Se han comunicado al menos 2 casos de carcinoma epidermoide en relación con la infección por VPH.

### **Onicopatía psoriásica**

Epidemiología. Su prevalencia en 2 series fue 4,17 y 2,65%. No se ha evaluado su posible relación con las variables epidemiológicas y parámetros inmunitarios.

Clínica. La afectación ungueal y periungueal intensas (incluso sin afectación del resto de la piel) y la queratodermia palmoplantar con lesiones pustulosas tipo queratodermia blenorragica se han considerado características de la psoriasis asociada a la infección por el VIH. La psoriasis acral intensa ha sido en ocasiones la forma de presentación de la infección por el VIH.

### **Melanoniquia por AZT**

Epidemiología. Son muy escasos los estudios en los que se evaluó la prevalencia de melanoniquia por AZT entre los pacientes que reciben este fármaco, con frecuencias entre el 7 y el 42%, según las series. Es más frecuente en las razas pigmentadas.

Clínica. Aparece entre 4 semanas y 1 año desde el inicio del tratamiento y revierte al suspenderlo. Se manifiesta con la mayor frecuencia por bandas longitudinales, puede asociarse a pigmentación mucosa y cutánea de predominio acral. Se ha sugerido que es un marcador de toxicidad sistémica por AZT, principalmente sobre la médula ósea.

### **Melanoniquia no relacionada con AZT**

Diversos autores consideran que la infección por el VIH es una causa de melanoniquia, debido a los casos de pacientes seropositivos que desarrollaron melanoniquia sin otra causa aparente. Se desconoce la frecuencia de melanoniquia no relacionada con AZT en los pacientes infectados por el VIH, así como si es más frecuente en ellos que en la población seronegativa.

### **Xantoniquia**

En 1985 Chernosky y Finley comunicaron 4 pacientes con sida y xantoniquia distal en los pies que interpretaron como síndrome de las uñas amarillas. Desde entonces, se cita el sida como una de las causas o asociaciones del síndrome de las uñas amarillas. No obstante, esta asociación no ha sido confirmada y el síndrome de las uñas amarillas genuino no parece ser más frecuente en los infectados por el VIH que en la

población general. Sin embargo, en la literatura dermatológica se habla de las “uñas amarillas” asociadas a la infección por VIH, concepto mal definido y de realidad nosológica incierta. Se caracterizaría por xantoniquia distal con disminución de la lúnula, opacificación y onicólisis distal. Se ha relacionado con la NPC y estudios epidemiológicos han sugerido que es un marcador pronóstico de evolución a sida. Se desconoce si la xantoniquia no filiada es más frecuente en los infectados por el VIH que en la población general.

### **Eritema periungueal/síndrome de los dedos rojos**

Es un hallazgo raramente referido, su frecuencia es muy variable en diferentes series (2,4-10,3%). Generalmente es asintomático. Se desconoce su etiopatogenia y significado, pero parece ser más frecuente en pacientes con infección por el VHC y podría estar relacionado con la crioglobulinemia mixta.

### **Paroniquia por fármacos antirretrovíricos**

Se ha descrito la paroniquia de manos y pies y el enclavamiento ungueal en los pies como un efecto adverso de diversos antirretrovíricos (3TC, indinavir, ritonavir, IP en general y en pacientes que no recibieron IP ni 3TC). Se han descrito queilitis, xerosis, alopecia y rizamiento del cabello como posibles efectos adversos de la TARGA. Estas alteraciones, similares a los efectos de los retinoides orales, han sido incluidas dentro del síndrome de lipodistrofia. Dos estudios retrospectivos encontraron asociación entre paroniquia e indinavir, pero no con otros fármacos ni otras variables epidemiológicas. No existen estudios que hallan evaluado las características clínicas y epidemiológicas del efecto similar al de los retinoides orales causado por fármacos antirretrovíricos.

## **OBJETIVOS**

Determinar las características clínicas y epidemiológicas de las onicopatías en una muestra significativa de pacientes infectados por el VIH. Comparar las variables epidemiológicas, enfermedades cutáneas concurrentes y características fenotípicas asociadas entre los pacientes que padecen las diferentes onicopatías y el resto. Establecer si la ocurrencia y, en su caso, la intensidad de las onicopatías se correlacionan con el estado inmunitario. Comparar las pruebas empleadas para el diagnóstico de onicomycosis. Evaluar si la melanoniquia inducida por AZT tiene valor

como marcador de toxicidad medular. Caracterizar el síndrome de las uñas amarillas asociado a la infección por el VIH. Establecer la existencia de un efecto similar al de los retinoides orales producido por los antirretrovíricos, determinar el fármaco o los fármacos responsables y describir sus características clínicas y epidemiológicas y las de las alteraciones ungueales asociadas.

## **PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**

**Ámbito.** Entre enero de 1997 y julio de 1999 se incluyeron 335 sujetos consecutivos diagnosticados de infección por el VIH en el Servicio de Medicina Interna B (Unidad VIH) del Complejo Hospitalario Juan Canalejo de A Coruña. **Diseño.** Prospectivo y transversal. **Mediciones e intervenciones.** Los hallazgos de una exploración dermatológica completa, que se realizó a todos los sujetos incluidos en el estudio, junto con los datos de filiación, factores de riesgo, parámetros analíticos y de caracterización de la infección, enfermedades y dermatosis previas y asociadas y fármacos que recibían, obtenidos mediante anamnesis y revisión de las historias clínicas, se incluyeron de forma protocolizada en el formulario general (base de datos Microsoft Acces 97). Los pacientes a los que se les detectaron onicopatías fueron sometidos a estudios adicionales, se emplearon formularios específicos para la recogida protocolizada y procesamiento informático de los datos. Se realizaba anamnesis, exploración física y pruebas complementarias. Para el diagnóstico de onicomycosis se realizó examen directo con KOH y tinta Parker, estudio histológico de recortes de lámina teñidos con PAS y cultivos para hongos. **Análisis estadístico.** En el estudio descriptivo se calcularon los porcentajes de las variables cualitativas con su IC 95% y las medidas habituales de centralización y dispersión de las cuantitativas. Para el análisis inferencial se utilizaron la *t* de student, el test de Mann-Whitney, el test de Kruskal-Wallis, la prueba chi-cuadrado, el test exacto de Fisher, la estimación del OR y su IC 95% y la *d* de Somer. Se realizaron análisis de regresión logística y se calcularon curvas de probabilidad. Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $P < 0,05$ . El análisis se realizó con los programas SPSS 10.0 y Epi Info 6.04.

## **RESULTADOS**

**Características generales.** El 65,97% eran varones (razón de masculinidad 1,94). La edad media fue 34,25 años, el rango abarcó de 3 a 75 años. La edad media en el

momento del diagnóstico fue 28 años. El tiempo medio entre el diagnóstico y el inicio de la participación en el estudio fue 6 años. El factor de riesgo más frecuente fue el UDVP (66,52% de los varones y 60,38% de las mujeres). Las cifras medias de CD4, CD4/CD8 y carga vírica fueron, respectivamente, 326,33/ $\mu$ l, 0,36 y 8.148,58 copias de ARN-VIH/ml. El 29,68% pertenecía a la categoría C3 y el 54,75% cumplía criterios de sida de los CDC. Se detectaron manifestaciones cutaneomucosas en el 97,61%, las más frecuentes fueron la periodontitis (50,75%), la dermatitis seborreica (43,28%) y los tatuajes artísticos (41,19%).

**Onicopatías.** El 46,58% presentó alteraciones ungueales. Su presencia se relacionó con una edad más avanzada y con el hecho de recibir AZT. La onicomycosis y la xantoniquia fueron, respectivamente, la enfermedad y el signo clínico más frecuentes.

**Onicomycosis.** El 11,64% tuvo onicomycosis confirmada. Se asoció estadísticamente con una edad más avanzada y la presencia de *tinea pedis* concurrente, en todos los casos interdigital y en un caso en mocaín. La frecuencia fue mayor en homosexuales (23,1%) que en UDVP (10,3%), pero la diferencia no fue significativa. No fue más frecuente en pacientes con sida ni hubo correlación con el estadio clínico ni el estado inmunitario. La intensidad se asoció significativamente con linfocitopenia CD4 y cargas víricas más elevadas y fue mayor en los pacientes con sida y con tiempo desde el diagnóstico más prolongado. La extensión fue mayor en los pacientes con linfocitopenia CD4 y cargas víricas elevadas, pero las diferencias no fueron significativas. El método diagnóstico de mayor sensibilidad y VPN fue el estudio histopatológico de recortes ungueales teñidos con PAS, y el de menor, el cultivo. Resultado de los cultivos: 45,71% negativos, *T. rubrum* 34,29%, *T. mentagrophytes* 11,43%, contaminación por levaduras 5,71%, *Acremonium* 2,86%). El 87,18% tenía afectación de pies y el 15,38% de manos. El 7,69% tenía afectación de todas las uñas de los pies. Las formas clínicas fueron: OSDL 67,67%, ODT 28,21%, OBS 12,82%, OSP 5,13% y OSDL-PD 2,56%. El 17,95% presentó simultánea o secuencialmente 2 ó más formas clínicas. La etiología de las formas clínicas fue: OSDL: *T. rubrum* 30,77%, *T. mentagrophytes* 7,69%, no filiados 61,53%. OBS: *T. rubrum* 60%, *T. mentagrophytes* 20%, *Acremonium* 20%. OSP: no filiados 100%. ODT: *T. rubrum* 54,55%, no filiados 45,45%. OSDL-PD: *T. mentagrophytes* 100%. El tratamiento fue satisfactorio en el 73,34% de los que lo cumplieron (sólo un 38,46%).

**Melanoniquia.** La presentaron el 8,36% de los casos. Se asoció estadísticamente con el recibir AZT, la raza, el fototipo cutáneo alto, el color oscuro del cabello y el iris y la edad más avanzada. El 18,75% de los que recibieron AZT desarrolló ML-AZT. En los que recibían AZT, no hubo diferencias en los valores del hemograma entre los que desarrollaron ML-AZT y los que no la desarrollaron. Diez pacientes (2,98%) presentaron melanoniquia no relacionada con AZT (3 probablemente racial, 1 racial y caquexia, 1 por hidroxiurea, 1 por onicomicosis y 4 sin causa determinada).

**Xantoniquia.** Se observó en el 20,6% de los casos. La onicomicosis fue la causa más frecuente. Diecinueve pacientes (5,67%) presentaron xantoniquia de causa no filiada; éstos tenían antecedentes de tuberculosis con una frecuencia significativamente mayor que el resto de los enfermos, aunque es un hallazgo incierto por imprecisión estadística. No hubo relación con la NPC ni otras enfermedades.

**Paroniquia y efecto retinoide por antirretrovíricos.** Hubo asociación significativa entre efecto retinoide y sus manifestaciones (incluyendo paroniquia y uñas enclavadas) e indinavir. El 27,63% de los pacientes que recibieron indinavir presentaron efecto retinoide y el 9,21%, paroniquia. La interrupción del indinavir o su sustitución por cualquier otro antirretrovírico resolvía todas estas manifestaciones.

**Otras.** La onicopatía psoriásica (4,78% de los casos) y la psoriasis se asociaron estadísticamente a infección por el VHB. La leuconiquia aparente se presentó principalmente en enfermos con hepatopatías crónicas. Los 5 casos con acropaquias tenían enfermedades sistémicas concurrentes conocidas como causa de las mismas. Los 2 casos con eritema periungueal tenían hepatitis crónica por VHC. Hubo 3 casos de paroniquia por levaduras, sin afectación de la lámina ungueal.

## CONCLUSIONES

La ocurrencia de onicomicosis en los pacientes infectados por el VIH no se correlaciona con el estado inmunitario, pero sí su gravedad. Sus características clínicas y etiológicas y la respuesta al tratamiento son semejantes a las de la población general. El estudio histopatológico de recortes ungueales teñidos con PAS es el método con mayor sensibilidad y VPN para el diagnóstico de onicomicosis. La melanoniquia es frecuente, en relación con fármacos y enfermedades asociadas, carece de implicaciones pronósticas y no tiene valor práctico para la detección de toxicidad sistémica por AZT.

La xantoniquia es la cromoniquia más frecuente; la xantoniquia no filiada no constituye un entidad nosológica y la infección por el VIH no es una causa del síndrome de las uñas amarillas. El indinavir es la causa más frecuente de paroniquia en los pacientes seropositivos, que aparece en el contexto del efecto retinoide, el cual es la toxicodermia más frecuente por indinavir.

# **CONCLUSIONES**





### **PRIMERA**

Las alteraciones ungueales son frecuentes y pueden ser de ayuda en el diagnóstico de la infección por el VIH, enfermedades asociadas y efectos adversos del tratamiento.

### **SEGUNDA**

La onicomycosis es frecuente en los pacientes con infección por el VIH. Su ocurrencia no se correlaciona con el grado de inmunodeficiencia, pero sí su gravedad. Sus formas clínicas, agentes causales, asociación con *tinea pedis* y respuesta al tratamiento son semejantes a los que se observan en la población seronegativa.

El examen histopatológico de recortes ungueales teñidos con PAS es el método más sensible para el diagnóstico de onicomycosis y el de mayor valor para excluir dicho diagnóstico.

### **TERCERA**

La melanoniquia longitudinal es frecuente, en relación con los fármacos y las enfermedades asociadas. Predomina en los pacientes con fototipos cutáneos altos y mayor grado de melaninogénesis. La presencia de melanoniquia carece de implicaciones pronósticas en la infección por el VIH y no tiene valor en la práctica para la detección de toxicidad sistémica por zidovudina.

### **CUARTA**

La xantoniquia es la cromoniquia más frecuente en los pacientes infectados por el VIH, es un signo inespecífico y no constituye una entidad nosológica. La infección por el VIH no es una causa del síndrome de las uñas amarillas.

### **QUINTA**

El indinavir es la causa más frecuente de paroniquia en los pacientes con infección por el VIH; aparece en el contexto de los efectos adversos semejantes a los de los retinoides sistémicos.

El efecto retinoide es la toxicodermia más frecuente causada por el indinavir.

La sustitución del indinavir por otro antirretrovírico, incluyendo a los otros inhibidores de la proteasa, conlleva la regresión de estos efectos sin recidivas posteriores.

La lamivudina no causa alteraciones ungueales.



# **BIBLIOGRAFÍA**



1. Peña Penabad C, García Silva J, Pérez Arellano JL. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Manifestaciones cutáneas no infecciosas. En: Pérez Arellano JL, Canut Blasco A, Cordero Sánchez M, Losa García JE, Mateos Rodríguez FM, Muro Álvarez A, eds. Guía de autoformación en enfermedades infecciosas. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1996;1265-1276
2. Cockerell CJ. Noninfectious inflammatory skin diseases in HIV-infected individuals. *Dermatol Clin* 1991;9:531-541
3. Almagro Sánchez M. Alteraciones del folículo pilosebáceo en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Tesis doctoral. Universidad de A Coruña, 2000
4. Almagro Sánchez M, García Silva J, Fonseca E. Manifestaciones cutáneas actuales de la infección por el VIH. *Piel* (en prensa)
5. Keet IP, Krijnen P, Koot M, Lange JM, Miedema F, Goudsmit J, Coutinho RA. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993;7:51-57
6. Locutura Rupérez J, Knobel Freud H. Neologismos, anglicismos y barbarismos en la "sidaparla". *Rev Clin Esp* 1999;199:191-192
7. Johnson RA. Human immunodeficiency virus disease in the era of HAART: a reevaluation of the mucocutaneous manifestations. *Curr Clin Top Infect Dis* 1999;19:252-286
8. Afergut K, Cockerell CJ. Update on the cutaneous manifestations of HIV infection. Clinical and pathological features. *Dermatol Clin* 1999;17:445-471
9. Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. *Arch Dermatol* 1998;134:1290-1292
10. Martínez E, Gatell J, Morán Y, Aznar E, Buira E, Guelar A, Mallolas J. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998;27:1510-1513
11. Aldeen T, Hay P, Davidson F, Lau R. Herpes zoster infection in HIV-seropositive patients associated with active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:1719-1720
12. Rubio de la Torre FA, Herranz Pinto P. Folliculitis eosinofílica: ¿enfermedad o signo? *Piel* 1999;14:347-390
13. Bouscarat F, Maubec E, Matheron S, Descamps V. Immune recovery inflammatory folliculitis. *AIDS* 2000;14:617-618
14. Del Giudice P, Durant J, Counillon E, Mondain V, Bernard E, Roger PM, Dellamonica P. Mycobacterial cutaneous manifestations: a new sign of immune restoration syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1999;135:1129-1130
15. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-454
16. Sereti I, Sarlis J, Arioglu E, Turner ML, Mican JM. Alopecia universalis and Graves' disease in the setting of immune restoration after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:138-140

17. García Silva J. VIH, nuevos fármacos, nuevas toxicodermias. A Coruña: ponencia al III simposio de dermatología Complejo Hospitalario Juan Canalejo "Manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas", 29-31 de marzo de 2001.
18. Prose NS, Abson KG, Scher RK. Disorders of the nails and hair associated with human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1992;31:453-457
19. Daniel III CR, Norton LA, Scher RK. The spectrum of nail disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:93-97
20. Daniel III CR. Nail disease in patients with HIV infection. En: Burgdorf WHC, Katz SI, Hood AF, Malkinson FD, Peters MS, Robinson JK, Swerlick R, eds. *Dermatology: progress and perspectives. The proceedings of the 18<sup>th</sup> World Congress of Dermatology*. Nueva York: The Parthenon Publishing Group, 1993;382-385
21. Tosti A, Baran R, Dawber RPR. The nail in systemic diseases and drug-induced changes. HIV disease and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). En: Baran R, Dawber RPR, eds. *Diseases of the nails and their management*. Oxford: Blackwell scientific publications, 1994;223-225
22. Fonseca E, del Pozo J. Manifestaciones ungueales de la infección por VIH. *Piel* 1996;11:258-256
23. Valenzano L, Giacalone B, Grillo LR, Ferraris AM. Compromissione ungueale in corso di AIDS. *G Ital Dermatol Venereol* 1988;123:527-528
24. Stavrineas N, Theoharis S, Papaconstandis M, Papanizos V, Andreadakis Z, Stratigos J. Nail changes in HIV-patients. *Int Conf AIDS* 1993;9:448 (abstract n° PO-B20-1875)
25. Cribier B, Leiva Mena M, Rey D, Partisani M, Fabien V, Lang JM, Grosshans E. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus. A prospective controlled study. *Arch Dermatol* 1998;134:1216-1220
26. Janak M, Saple DG, Kurimura T. STDs and dermatological features of HIV infection. *Int Conf AIDS* 1996;11:280 (abstract n° Th.B.4172)
27. Vidmar L, Poljak M, Tomazic JD, Seme K, Klavs I. Transmission of HIV-1 by human bite. *Lancet* 1996;347:1762
28. Spira R, Mignard M, Doutre MS, Morlat P, Dabis F. Groupe d'Epidemiologie clinique du SIDA en Aquitaine. Prevalence of cutaneous disorders in a population of HIV-infected patients. *Arch Dermatol* 1998;134:1208-1212
29. Uthayakumar S, Nandwani R, Nayagam AT, Darley CR. The prevalence of skin disease in HIV infection and its relationship to the grade of immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997;137:595-598
30. Goodman DS, Teplitz ED, Wishner A, Klein RS, Burk PG, Hershenbaum E. Prevalence of cutaneous disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:210-220

31. Matis WL, Triana A, Shapiro R, Eldred L, Polk F, Hood AF. Dermatologic findings associated with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:746-751
32. Febrer Bosh MI. Lesiones cutáneo-mucosas en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida. Estudio clínico-patológico. Tesis doctoral. Valencia, 1989.
33. Serrano Jaén L, Méndez Tovar LJ. Onicomycosis en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: características clínicas y epidemiológicas. *Med Cutan Iber Lat Am* 1995;13:387-389
34. Sivayathorn A, Sriha B, Leesanguankul W. Prevalence of skin disease in patients infected with human immunodeficiency virus in Bangkok, Thailand. *Ann Acad Med Singapore* 1995;24:528-533
35. Rosatelli JB, Machado AA, Roselino AM. Dermatoses among Brazilian HIV-positive patients: correlation with the evolutionary phases of AIDS. *Int J Dermatol* 1997;36:729-734
36. Muñoz Pérez MA. Resumen de la tesis doctoral: "Manifestaciones cutaneomucosas en pacientes VIH positivos: incidencia, correlación clínica, inmunología y dermatología. Estudio prospectivo de 1161 pacientes". En: Academia Española de Dermatología y Venereología, ed. Tesis doctorales sobre dermatología. Anuarios 1996-1997. Editado por Laboratorios Smithkline Beecham;87-105
37. Muñoz Pérez MA, Rodríguez Pichardo A, Camacho F, Colmenero MA. Dermatological findings correlated with CD4 lymphocyte counts in a prospective 3 year study of 1161 patients with human immunodeficiency virus disease predominantly acquired through intravenous drug abuse. *Br J Dermatol* 1998;139:33-39
38. Muñoz Pérez MA. Manifestaciones cutaneomucosas en pacientes VIH positivos: incidencia, correlación clínica, inmunológica y dermatopatológica. Estudio prospectivo de 1161 pacientes. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:11-20
39. Leppard B. Blue nails are a sign of HIV infection. *Int J STD AIDS* 1999;10:479-482
40. Jing W. A retrospective survey of mucocutaneous manifestations of HIV infection in Malaysia: analysis of 182 cases. *J Dermatol* 2000;27:225-232
41. Gupta AK, Taborda P, Taborda V, Gilmour J, Rachlis A, Salit I, Gupta MA, McDonald P, Cooper EA, Summerbell RC. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol* 2000;39:746-753
42. Korting HC, Blecher P, Stallmann D, Hamm G. Dermatophytes on the feet of HIV-infected patients: frequency, species distribution, localization and antimicrobial susceptibility. *Mycoses* 1993;36:271-274
43. Di Silverio A, Brazzelli V, Brandozzi G, Barbarini G, Maccabruni A, Sacchi S. Prevalence of dermatophytes and yeasts (*Candida spp.*, *Malassezia furfur*) in HIV patients. A study of former drug addicts. *Mycopathologia* 1991;114:103-107
44. Torssander J, Karlsson A, Morfeldt-Manson L, Putkonen PO, Wasserman J. Dermatophytosis and HIV infection. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1988;68:53-56

45. Haneke E, Roseew D. The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features. *Int J Dermatol* 1999;38 (Suppl 2):S7-S12
46. Sais G, Jucglà A, Peyrí J. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 1995;132:758-761
47. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Wateel GN, Summerbell RC. Prevalence of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada: a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol* 1997;36:783-787
48. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, McDonald P, Cooper EA, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:244-248
49. Palenicek J, Nelson K, Cohn S, Rubb S, Muñoz A, Vlahov D, Saah A. Comparison of clinical manifestations of HIV-1 disease between IVDUs and homosexual men (HM). *Int Conf AIDS* 1992;8:181(abstract n° PuC 8169)
50. Kaplan MH, Sadick N, McNutt S, Meltzer M, Sarngadharan MG, Pahwa S. Dermatologic findings of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Acad Dermatol* 1987;16:485-506
51. Elmetts CA. Management of common superficial fungal infections in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:S60-S63
52. Conant MA. The AIDS epidemic. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:S47-S50
53. Gregory N. Special patient populations: onychomycosis in the HIV-positive patient. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:S13-S16
54. Levy LA. Epidemiology of onychomycosis in special-risk populations. *J Am Podiatr Med Assoc* 1997;87:546-550
55. Loveland LJ. Onychomycosis in HIV-positive patients. *Clin Podiatr Med Surg* 1998;15:305-315
56. Ravnborg L, Baastrup N, Svjgaard E. Onychomycosis in HIV-infected patients. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998;72:151-152
57. Fisher BK, Warner LC. Cutaneous manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. Update 1987. *Int J Dermatol* 1987;26:615-630
58. Weismann K, Knudsen EA, Pedersen C. White nails in AIDS/ARC due to *Trichophyton rubrum* infection. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:24-25
59. Dompartin D, Dompartin A, Deluol AM, Grosshans E, Coulaud JP. Onychomycosis and AIDS. Clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Dermatol* 1990;29:337-339
60. Odom RB. Common superficial fungal infections in immunosuppressed patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:S56-S59
61. Tosti A, Piraccini BM, Lorenizi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:217-224



62. Vélez García Nieto A, Linares Sicilia MA, Fernández Roldán JC, Casal Román M. Onicomycosis (I). Epidemiología, etiología y clínica. *Actas Dermosifiliogr* 1996;87:583-596
63. Zaias N. Onicomycosis. *Monogr Dermatol* 1991;4:365-373
64. Weismann K, Petersen CS, Søndergaard J, Wantzin GL. Signos cutáneos en el SIDA. Barcelona: Doyma, 1989
65. Verneuil L, Domp Martin A, Duhamel C, Cren P, Six M, Le Maitre M, Galateau F, Moreau A, Leroy D. Panaris cryptococcique chez un malade VIH positif. *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:688-691
66. Bournierias I, De Chauvin MF, Datry A, Chambrette I, Carriere J, Devidas A, Blanc F. Unusual *Microsporum canis* infections in adult HIV patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:808-810
67. Civila ES, Conti-Díaz IA, Vignale RA, Calegari LF. Onixis por *Malassezia (Pityrosporum) ovalis*. *Med Cutan Iber Lat Am* 1982;10:343-346
68. Crozier WJ, Wise KA. Onychomycosis due to *Pityrosporum*. *Australas J Dermatol* 1993;34:109-112
69. Silva V, Moreno GA, Zaror L, De Oliveira E, Fischman O. Isolation of *Malassezia furfur* from patients with onychomycosis. *J Med Vet Mycol* 1997;35:73-74
70. Escobar ML, Carmona-Fonseca J, Santamaría L. Onicomycosis por *Malassezia*. *Rev Iberoam Micol* 1999;225-229
71. Arenas R, Isa R. Onicomycosis por *Malassezia* sp ¿Portadores o verdadera onicomycosis? *Derm Venez* 2001;39:25-27
72. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S, D'antuono A. Candida onychomycosis in HIV infection. *Eur J Dermatol* 1998;8:173-174
73. Muñoz Pérez MA, Rodríguez Pichardo A, Colmenero Camacho AM. Manifestaciones cutáneas de la infección por VIH. *Piel* 1995;10:401-416
74. Gianni C, Cerri A, Capsoni F, Ongari AM, Rossini P, Crosti C. Recurrent proximal white subungual onychomycosis associated with a defect of the polymorphonuclear chemotaxis. *Eur J Dermatol* 1999;9:390-392
75. Sehgal VN, Jain S. Onychomycosis: clinical perspective. *Int J Dermatol* 2000;39:241-249
76. Herranz P, García J, De Lucas R, González J, Peña JM, Díaz R, Casado M. Toenail onychomycosis in patients with acquired immune deficiency syndrome: treatment with terbinafine. *Br J Dermatol* 1997;137:577-580
77. Johnson RA. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus disease. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Nueva York: McGraw-Hill, 1999;2505-2538
78. Lee MM, Diven DG, Smith EB, Pupo RA. Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1990;126:402

79. Delgado Florencio V. Micosis ungueales. *Monogr Dermatol* 1995;8:251-265
80. Rongioletti F, Persi A, Tripodi S, Rebora E. Proximal white subungual onychomycosis: a sign of immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:129-130
81. Midgley G, Moore MK. Nail infections. *Dermatol Clin* 1996;14:41-49
82. Elewski BE. Clinical pearl: proximal white subungual onychomycosis in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:631-632
83. Johnson RA. Dermatophyte infections in human immune deficiency virus (HIV) disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:S135-S142
84. Nandwani R, Parnell A, Youle M, Lacey CJN, Evans EGV, Midgley J, Cartledge J, Hawkins DA. Use of terbinafine in HIV-positive subjects: pilot studies in onychomycosis and oral candidiasis. *Br J Dermatol* 1996;134 (Suppl 46):22-24
85. Aly R, Berger T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 2):S128-S132
86. Evans EG. Resistance of *Candida* species to antifungal agents used in the treatment of onychomycosis: a review of current problems. *Br J Dermatol* 1999;141(Suppl 56):33-35
87. Lopes CA. Managing antifungal therapy drug interactions in patients with HIV infection. *AIDS Patient Care* 1995;9(suppl 1):S22-S25
88. Gupta AK, Katz HI, Shear NH. Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:237-249
89. Finkelstein M, Berman B. HIV and AIDS in inpatient dermatology. Approach to the consultation. *Dermatol Clin* 2000;18:509-520
90. Tachikawa N, Yasuoka A, Oka S. Improvement of onychomycosis without antifungal therapy after initiation of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in an HIV-infected patient. *Jpn J Infect Dis* 1999;52:245-246
91. Berger T, Greene I. Bacterial, viral, fungal, and parasitic infections in HIV disease and AIDS. *Dermatol Clin* 1991;9:465-492
92. García Silva J, Peña Penabad C, Pérez Arellano JL. Infecciones víricas cutáneas. En: Pérez Arellano JL, Canut Blasco A, Cordero Sánchez M, Losa García JE, Mateos Rodríguez FM, Muro Álvarez A, eds. *Guía de autoformación en enfermedades infecciosas*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1996;777-793
93. Straka BF, Whitaker DL, Morrison SH, Oleske JM, Grant-Kels JM. Cutaneous manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1089-1102
94. Prose NS, Durham MD. HIV infection in children. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1223-1231
95. Weaver G, Kostman R. Inoculation herpes simplex virus infections in patients with AIDS: unusual appearance and location of lesions. *Clin Infect Dis* 1996;22:141-142

96. Doukan S, Saiag P, Roujeau JC, Schaeffer A, Touraine R. Herpès digital chronique contemporain de la découverte d'un SIDA. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:1489-1490
97. Norris SA, Kessler HA, Fife KH. Severe, progressive herpetic whitlow caused by an acyclovir-resistant virus in a patient with AIDS. *J Infect Dis* 1988;157:209-210
98. Glickel SZ. Hand infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Hand Surg (Am)* 1988;13:770-775
99. Roustán Gullón G, Hospital Gil M, Roca Arbones V, Valls Jiménez V, Sánchez Yus E, Robledo Aguilar A. Infección por herpes simple en pacientes con SIDA. *Rev Clin Esp* 1990;186:224-226
100. Zuretti AR, Schwartz IS. Gangrenous herpetic whitlow in a human immunodeficiency virus-positive patient. *Am J Clin Pathol* 1990;93:828-830
101. Baden LA, Bigby M, Kwan T. Persistent necrotic digits in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1991;127:113-114
102. Belinchón I, Ramos JM. Lesión en la uña del dedo pulgar de un paciente con sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994;12:167-168
103. Malveyh J, Alsina MM, Collado A. Herpetic whitlow and osteitis of the distal phalanx. *Eur J Dermatol* 1996;6:459-460
104. Robayna MG, Herranz P, Rubio FA, Peña P, Peña JM, González J, Casado M. Destructive herpetic whitlow in AIDS: report of three cases. *Br J Dermatol* 1997;137:812-815
105. González MH, Nikoleit J, Weinzwieg N, Pulvirenti J. Upper extremity infections in patients with the human immunodeficiency virus. *J Hand Surg (Am)* 1998;23A:348-352
106. García-Plata MD, Moreno-Giménez JC, Vélez García A, Valverde Blanco F, Fernández Roldán JC. Herpetic whitlow in an AIDS patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12:241-242
107. Jones DA, Allen Johnson R. Common and unusual cases seen by an inpatient dermatology consult service. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19:62-68
108. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance of definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(RR-17)
109. Bagdades EK, Pillay D, Squire SB, O'Neil Ch, Johnson MA, Griffiths PD. Relationship between herpes simplex virus ulceration and CD4+ cell counts in patients with HIV infection. *AIDS* 1992;6:1317-1320
110. López-Ávila A, García García J, García Solano J. Lesiones necróticas en dedos en paciente VIH positivo. *Rev Clin Esp* 1997;197:647-648
111. Fonseca Capdevila E. Infecciones ungueales. En: Fonseca Capdevila E, ed. *Patología ungueal*. Madrid: Jarpyo Editores, 1994;5-27

112. Penneys NS. Cutaneous viral disease in AIDS. En: Penneys NS, ed. Skin manifestations of AIDS (2ª ed.). Londres: Martin Dunitz, 1995;84-109
113. Castaño-Molina C, Cockerell CJ. Diagnosis and treatment of infectious diseases in HIV-infected hosts. *Dermatol Clin* 1997;15:267-283
114. Alomar A, Alegre M, Romaní J. Manual de patología ungueal. Barcelona: J.R. Prous Editores, 1994
115. Androphy EJ. Human papillomavirus. Current concepts. *Arch Dermatol* 1989;125:683-685
116. Shah M, Murphy M, Price JD, Lacey CJN. Intralesional bleomycin for the treatment of non-genital warts in HIV-infected patients. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:81-82
117. Spach DH, Colven R. Resolution of recalcitrant hand warts in an HIV-infected patient treated with potent antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:818-821
118. Kang S, Fitzpatrick TB. Debilitating verruca vulgaris in a patient infected with the human immunodeficiency virus. Dramatic improvement with hypertermia therapy. *Arch Dermatol* 1994;130:294-296
119. Tosti A, La Placa M, Fanti PA, Gentilome G, Venturoli S, Zerbini M, Musiani M. Human papillomavirus type 16-associated periungual squamous cell carcinoma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Derm Venereol* 1994;74:478-479
120. Milburn PB, Brandsma JL, Goldsman CI, Teplitz ED, Heilman EI. Disseminated warts and evolving squamous cell carcinoma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:401-405
121. Bernhard P, Obel N. Chronic ulcerating acyclovir-resistant varicella zoster lesions in an AIDS patient. *Scand J Infect Dis* 1995;27:623-625
122. Smith K, Skelton H, Yeager J, Wagner KF. Cutaneous thrombosis in human immunodeficiency virus type 1-positive patients and cytomegalovirus viremia. *Arch Dermatol* 1995;131:357-358
123. Jenkins RE, Peters BS, Pinching AJ. Thromboembolic disease in AIDS is associated with cytomegalovirus disease. *AIDS* 1991;5:1540-1542
124. Porras Luque JI, Fernández Buezo G, Daudén Tello E. Significado de la presencia y papel patogénico del citomegalovirus en patología cutáneo-mucosa de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:597-612
125. Daudén Tello E. Citomegalovirus e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:579-596
126. Daudén E, Fernández Buezo G, Fraga J, Cardeñoso L, García Díez A. Mucocutaneous presence of cytomegalovirus associated with human immunodeficiency virus infection: discussion regarding its pathogenetic role. *Arch Dermatol* 2001;137:443-448

127. Simmen HP, Giovanoli P, Battaglia H, Wüst J, Meyer VE. Soft tissue infections of the upper extremities with special consideration of abscesses in parenteral drug abusers. A prospective study. *J Hand Surg (Br)* 1995;20:797-800
128. García Silva J, Peña Penabad C, Almagro Sánchez M, Fonseca Capdevila E. Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Piel* 1999;14:17-27
129. García Silva J, Velasco Benito JA, Peña Penabad C. Primary syphilis with multiple chancres and porphyria cutanea tarda in an HIV-infected patient. *Dermatology* 1994;188:163-165
130. Starzycki Z. Primary syphilis of the fingers. *Br J Vener Dis* 1983;59:169-171
131. Hay RJ, Baran R, Haneke E. Fungal (onychomycosis) and other infections involving the nail apparatus. En: Baran R, Dawber RPR, eds. *Diseases of the nails and their management*. Oxford: Blackwell scientific publications, 1994;97-134
132. Haneke E, Baran R. Chronic bacterial infection. En: Krull EA, Zook EG, Baran R, Haneke E, eds. *Nail surgery. A text and atlas*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;191-194
133. Radolf JD, Kaplan RP. Unusual manifestations of secondary syphilis and abnormal humoral response to *Treponema pallidum* antigens in a homosexual man with asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:423-424
134. Durán JC, Bosch RJ, Márquez M, González S, Herrera E. Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermosifiliogr* 1992;83:327-331
135. Rodríguez Díaz E, Morán Estefanía M, López Ávila A, Bravo Piris J, Fernández Blasco G, García JL, Armijo M. Clinical expression of secondary syphilis in a patient with HIV infection. *J Dermatol* 1994;21:111-116
136. Caballero Granado FJ, López Cortés LF, Borderas F, Regordán C. Digital necrosis due to Leishmania infection in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26:198-199
137. Davey RT, Margolis D, Kleiner D, Deyton L, Travis W. Digital necrosis and disseminated *Pneumocystis carinii* infection after aerosolized pentamidine prophylaxis. *Ann Intern Med* 1989;111:681-682
138. Scher RK. Subungual scabies. *Am J Dermatopathol* 1983;5:187-189
139. Jucowics P, Ramón ME, Don PH, Stone RK, Bamji M. Norwegian scabies in an infant with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1989;125:1670-1671
140. Inserra DW, Bickley LK. Crusted scabies in acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 1990;29:287-289
141. Aricò M, Noto G, La Rocca E, Pravata G, Bivona A. Localized crusted scabies in the immunodeficiency syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:339-341
142. Cardeñoso Álvarez E, De Unamuno Pérez P. Placas y lesiones hiperqueratósicas en paciente VIH positiva. *Piel* 1998;13:103-104

143. Keith JE Jr, Wilgis EF. Kaposi's sarcoma in the hand of an AIDS patient. *J Hand Surg (Am)* 1986;11:410-413
144. Friedman-Kien AE, Salzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1237-1250
145. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, Berger TG. Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:371-395
146. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, Freese T, Brewton G, Ríos A. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis. *Arch Dermatol* 1987;123:1622-1632
147. Healy E, Mulcay F, Barnes L. The spectrum of psoriasis in an Irish HIV population. *J Eur Acad Venereol Dermatol* 1993;2:253-257
148. Coldiron BM, Bergstresser PR. Prevalence and clinical spectrum of skin disease in patients with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1989;125:357-361
149. Botella Estrada R, Febrer Bosch MI, Sanmartín Jiménez O, Navarro Ibáñez V, Nieto García A, Aliaga Boniche A. Psoriasis en pacientes infectados por VIH. Tratamiento con zidovudina. *Med Cutan Iber Lat Am* 1991;19:50-54
150. Montazeri A, Kanitakis J, Bazex J. Psoriasis and HIV infection. *Int J Dermatol* 1996;35:475-479
151. Romani J, Puig L, Baselga E, De Moragas JM. Reiter's syndrome-like pattern in AIDS-associated psoriasiform dermatitis. *Int J Dermatol* 1996;35:484-488
152. Safai B. Dermatologic complications of HIV infection. En: Devita Jr VI, Hellman S, Rosenberg SA, Curran J, Essex M, Fauci AS, eds. *AIDS. Etiology, diagnosis, treatment and prevention*. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1997;393-403
153. Hochberg MC, Fox R, Nelson KE, Saah A. HIV infection is not associated with Reiter's syndrome: data from the Johns Hopkins Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 1990;4:1149-1151
154. Monteagudo I, Rivera J, López Longo J, Cosin J, García Monforte A, Carreño L. AIDS and rheumatic manifestations in patients addicted to drugs. An analysis of 106 cases. *J Rheumatol* 1991;18:1038-1041
155. Solinger AM, Hess EV. Rheumatic diseases and AIDS- Is the association real? *J Rheumatol* 1993;20:678-683
156. Belzunegui J, Cancio J, Pego JM, Uriarte E, López L, González C, Arrizabalaga J, Figueiroa M. Estudio retrospectivo de las manifestaciones reumáticas en pacientes infectados por el VIH en Guipúzcoa. *Rev Esp Reumatol* 1994;21:274-278
157. García Silva J, Velasco Benito JA, Peña Penabad C, Armijo M. Psoriasis atípico revelador de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:145-149
158. Duvic M. Papulosquamous disorders associated with human immunodeficiency virus infection. *Dermatol Clin* 1991;9:523-530

159. Allegue F, Fernández Martín J, Enero M. Psoriasis grave reiteriforme y sida. *Piel* 1998;13:368-371
160. Johnson TM, Duvic M, Rapini RP, Ríos A. AIDS exacerbates psoriasis. *N Engl J Med* 1985;313:1415
161. Sadick NS, McNutt NS, Kaplan MH. Papulosquamous dermatoses of AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1270-1277
162. Suárez Fernández R, Martín Rodríguez F, López Bran E, Núñez Alonso C, Sánchez Yus E, Robledo Aguilar A. Psoriasis y sida. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:633-636
163. López Pestaña MA, Cascante L, Gallego M, Montes M, Pérez C. Dermatitis psoriasiforme asociada a SIDA, un patrón clínico peculiar. *Med Cutan Iber Lat Am* 1998;26:89-95
164. Vélez García-Nieto A, Moreno Giménez JC. Síndrome de Reiter y sida. *Piel* 1998;13:29-34
165. Obuch ML, Maurer TA, Becker B, Berger TG. Psoriasis and human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:667-673
166. Hammett RJ, Edwards R. Longstanding psoriasis: a remission in a patient with AIDS and a falling T cell count. *Annu Conf Australas Soc HIV Med* 1994;6:279
167. Colebunders R, Blot K, Mertens V, Dockx P. Psoriasis regression in terminal AIDS. *Lancet* 1992;339:1110
168. Kaplan MH, Sadick NS, Wieder J, Farber BF, Neidt GW. Antipsoriatic effects of zidovudine in human immunodeficiency virus-associated psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:76-82
169. Díez García LF, Del Hoyo González M, Flores Pastor B. Psoriasis asociado al SIDA. Respuesta al tratamiento con zidovudina. *Actas Dermosifiliogr* 1989;80:609-611
170. Díez F, Del Hoyo M, Serrano S. Zidovudine treatment of psoriasis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:146-147
171. Furth PA, Kazakis A. Nail pigmentation changes associated with azidothymidine (zidovudine). *Ann Intern Med* 1987;107:350
172. Panwalker A. Nail pigmentation in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1987;107:944-945
173. González Lahoz JM, García Aguado C, Martínez Fernández R, Laguna Cuesta F. Pigmentación azulada en las uñas de los pacientes con SIDA. ¿Efecto colateral de la zidovudina? *Rev Clin Esp* 1988;183:278-279
174. Azón Masoliver A, Mallolas J, Gatell J, Castel T. Zidovudine-induced nail pigmentation. *Arch Dermatol* 1988;124:1570-1571
175. Vaiopoulos G, Mangakis J, Karabinis A, Kourtis A, Fourtounis P, Fessas P. Nail pigmentation and azidothymidine. *Ann Intern Med* 1988;108:777

176. Bendick C, Rasokat H, Steigleder GK. Azidothymidine-induced hyperpigmentation of skin and nails. *Arch Dermatol* 1989;125:1285-1286
177. Bendick C, Rasokat H, Steigleder GK. Streifenförmige Nagelverfärbung unter Zidovudin. *Z Hautkr* 1989;64:91-95
178. Valencia ME, Pintado V, Lavilla P, Gil Aguado A. Estrias azules ungueales, HIV y zidovudina, ¿cuál es su etiología? *Rev Clin Esp* 1989;185:167-168
179. Merenich JA, Hannon RN, Gentry RH, Harrison SM. Azidothymidine-induced hyperpigmentation mimicking primary adrenal insufficiency. *Am J Med* 1989;86:469-470
180. Fisher C, McPoland PR. Azidothymidine-induced pigmentation. *Cutis* 1989;43:552-554
181. DePaoli MA, Bedello PG, Tamponi M. Pigmentazione ungueale indotta da azidotimidina. *G Ital Dermatol Venereol* 1989;124:71-72
182. Groark SP, Hood AF, Nelson K. Nail pigmentation associated with zidovudine. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1032-1033
183. Dupon D, Seniuta P, Ragnaud JM, Guillaume D, Lacut JY. Nail pigmentation associated with zidovudine. *Scand J Infect Dis* 1989;21:237-238
184. Anders KH, Abele D. Development of nail pigmentation during zidovudine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:792-793
185. Ramos C, Arazo P, García Aranda A, Franco JM, Samperiz P, Aguirre JM, Muñoz JR. Pigmentaciones ungueales en pacientes con SIDA y en tratamiento con zidovudina. *Rev Clin Esp* 1990;187:94
186. Doutre MS, Beylot C, Beylot J, Royer P. Macules pigmentées au cours d'un traitement par zidovudine. *Rev Med Interne* 1990;11:486
187. Don PC, Fried P, Batterman A, Duncanson F, Lenox T. Nail dyschromia associated with zidovudine. *Ann Intern Med* 1990;112:145-146
188. Greenberger RG, Berger TG. Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azidothymidine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:327-330
189. Grau Massanes M, Millán F, Febrer MI, Pujol C, Alegre VA, Salavert M, Navarro V, Aliaga A. Pigmented nail bands and mucocutaneous pigmentation in HIV-positive patients treated with zidovudine. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:687-688
190. Tosti A, Gaddoni G, Fanti PA, D'Antuono A, Albertini F. Longitudinal melanonychia induced by 3'-azidodeoxythymidine. Report of 9 cases. *Dermatologica* 1990;180:217-220
191. Tal A, Gagel RF. The diagnostic dilemma of hyperpigmentation in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 1991;48:153-154
192. Tadini G, D'Orso M, Alessi E. Oral mucosa pigmentation: a new side effect of azidothymidine therapy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1991;127:267-268



193. Sahai J, Conway B, Cameron D, Garber G. Zidovudine-associated hypertrichosis and nail pigmentation in an HIV-infected patient. *AIDS* 1991;5:1395-1396
194. Rahav G, Maayan S. Nail pigmentation associated with zidovudine: a review and report of a case. *Scand J Infect Dis* 1992;24:557-561
195. Espinel Vázquez ML, Olivares Ramos M. Melanoniquia longitudinal y pigmentación mucosa en paciente tratado con zidovudina. *Piel* 1994;9:210-213
196. Roth RI, Baker G, Levin J. An animal model for the study of azidothymidine-induced hyperpigmentation. *Lab Invest* 1991;64:437-439
197. Obuch ML, Baker G, Roth RI, Yen B, Levin J, Berger T. Selective cutaneous hyperpigmentation in mice following zidovudine administration. *Arch Dermatol* 1992;128:508-513
198. Kolata G. FDA approves AZT. *Science* 1987;235:1570
199. Chandrasekar PH. Nail discoloration and human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1989;86:506-507
200. Hermanns-Lê T, Gérardy-Goffin F, Giet-Lesuisse BM, Piérard GE. Etude ultrastructurale de la mélanodermie induite par l'azidothymidine chez un patient sidéen. *Ann Pathol* 1993;13:328-331
201. Poizot-Martin I, Lafeuillade A, Dhiver C, Xeri L, Bouabdallah R, Gamby T, Gastaut JA. Hyperpigmentation cutanéomuqueuse au cours du SIDA. 4 observations. *Press Med* 1991;20:632-636
202. Gallais V, Lacour JP, Perrin C, Ghanem G, Bodokh, Ortone JP. Acral hyperpigmented macules and longitudinal melanonychia in AIDS patients. *Br J Dermatol* 1992;126:387-391
203. Halioua B, Patey O, Maelanin F, Lafaix C. Development of nail pigmentation in a HIV-infected patient in the absence of zidovudine therapy. *Int Conf AIDS* 1992;8:86 (abstract n° PuB 7226)
204. Glaser Da, Remlinger K. Blue nails and acquired immunodeficiency syndrome: not always associated with azidothymidine use. *Cutis* 1996;57:423-244
205. Granel F, Truchetet F, Grandidier M. Pigmentation diffuse (unguéale, buccale, cutanée) associée à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Ann Dermatol Venereol* 1997;124:460-462
206. Langford A, Pohle HD, Gelderblom H, Zhang X, Reichart PA. Oral hyperpigmentation in HIV-infected patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:301-307
207. Chernosky ME, Finley VK. Yellow nail syndrome in patients with acquired immunodeficiency disease. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:731-736
208. Samman PD, White WF. The "yellow nail" syndrome. *Br J Dermatol* 1964;76:153-157
209. Rampen FHJ. AIDS and the dermatologist. *Int J Dermatol* 1987;26:1-7

210. Sindrup, JH, Lisby G, Weismann K, Wantzin GL. Skin manifestations in AIDS, HIV infection, and AIDS-related complex. *Int J Dermatol* 1987;26:267-272
211. Hershko A, Hirshberg B, Naihr M, Friedman G. Yellow nail syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73:466-468
212. Cockerell C, Odom R. The differential diagnosis of nail disease. *AIDS Patient Care* 1995;9 (Supl 1):S5-S10
213. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatología*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1995
214. Daniel III CR. Yellow nail syndrome and acquired immunodeficiency disease. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:844-845
215. Haas A, Dover JS. Yellow nail syndrome and acquired immunodeficiency disease. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:845
216. Scher R. Acquired immunodeficiency syndrome and yellow nails. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:758-759
217. Chernosky ME, Finley VK. Yellow nail syndrome and acquired immunodeficiency syndrome (reply). *J Am Acad Dermatol* 1986;14:845-846
218. Hira SK, Wadhawan D, Kamanga J, Kavindele D, Macuacua R, Patil PS, Ansary MA, Macher AM, Perine AL. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus in Lusaka, Zambia. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:451-457
219. Morfeldt-Manson L, Julander I, Nilsson B. Dermatitis of the face, yellow toe nail changes, hairy leukoplakia and oral candidiasis are clinical indicators of progression to AIDS/opportunistic infection in HIV-1 infected patients. *Scand J Infect Dis* 1989;21:497-505
220. Morfeldt-Manson L, Böttiger B, Nilsson B, Stedingk LV. Clinical signs and laboratory markers in predicting progression to AIDS in HIV-1 infected patients. *Scand J Infect Dis* 1991;23:443-449
221. Muñoz Pérez MA. Manifestaciones cutáneas del sida. *Piel* 2000;15:256-266
222. Goodman DS, Teplitz E, Wishner A, Klein R, Burk PG, Hershenbaum E. Acquired immunodeficiency syndrome and yellow nails. (Reply). *J Am Acad Dermatol* 1988;18:759
223. Smith KJ, Skelton HG, Yaeger J, Baxter D, Angritt P, Johnson S, Oster CN, Wagner KF. Clinical features of inflammatory dermatoses in human immunodeficiency virus type 1 disease and their correlation with Walter Reed stage. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:167-173
224. Itin PH, Gilli L, Nüesch R, Courvoisier S, Battegay M, Ruffly T, Gasser P. Erythema of the proximal nail fold - a further cutaneous clue to HIV infection? *Dermatology* 1995;191:176
225. Ruiz Avila P, Tercedor J, Fuentes E, Villar A, Ródenas JM. Painful periungual telangiectasias in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 1995;34:199-200

226. Pèchere M, Krischer J, Rosay A, Hirschel B, Saurat JH. Red fingers syndrome in patients with HIV and hepatitis C infection. *Lancet* 1996;348:196-197
227. Battegay M, Itin PH. Red fingers syndrome in HIV patients. *Lancet* 1996;348:763
228. Itin PH, Gilli L, Nüesch R, Courvoisier S, Battegay M, Rufli T, Gasser P. Erythema of the proximal nailfold in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:631-633
229. Ciernik BHK, Chaffins M, Mikhail A, Cockerell CJ. Vascular proliferative disorders in patients with HIV infection. *Curr Opin Dermatol* 1996;3:111-121
230. Lair G, Levesque H, Lecomte F, Cailleux N, Gueit I, Delbarre M, Humbert G, Courtois H. Syndrome des doigts rouges au cours del'infection par le VIH. Une nouvelle obsevation. *J Mal Vasc* 1997;22:48-50
231. Pagerols X, Curcó N, García M, Ballester A, Vives P. Eritema periungueal en paciente infectado por el VIH. Málaga: comunicación al XXVI Congreso Nacional de Dermatología y Venereología, 29-31 de mayo de 1997
232. Abajo P, Bartolomé B, Peñas PF, Porras Luque JI, Daudén E. "Síndrome de los dedos rojos" en pacientes VIH con hepatopatía crónica. Málaga: comunicación en póster al XXVI Congreso Nacional de Dermatología y Venereología, 29-31 de mayo de 1997
233. Abajo P, Porras Luque JI, Buezo GF, Fraga J, Daudén E. Red finger syndrome associated with necrotizing vasculitis in an HIV-infected patient with hepatitis B. *Br J Dermatol* 1998;139:154-155
234. Speich R. Rote finger. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128:1789
235. Courvoisier S, Grob H, Weiser M, Itin PH, Battegay M. Relationship between erythema of the proximal nailfold in HIV-infected patients and hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:596-597
236. Pechère M, Krischer J, Trelu L, Saurat JH. Persistent periungual erythema with telangiectasia: red fingers syndrome. *Arch Dermatol* 1999;135:715-716
237. Hediger C, Rost B, Itin P. Cutaneous manifestations in anorexia nervosa. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:565-575
238. Itin PH, Battegay M, Gasser P. Periungual erythema in HIV-infected patients (reply). *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1018-1019
239. Huntley AC. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin* 1989;7:531-546
240. Tosti A, Baran R, Dawber RPR. The nail in systemic diseases and drug-induced changes. Metabolic disorders En: Baran R, Dawber RPR, eds. *Diseases of the nails and their management*. Oxford: Blackwell scientific publications, 1994;199-204
241. Mascaró JM, Martín-Ortega E. Nail alterations in graft-vs.-host disease and other immunological disorders. En: Burgdorf WHC, Katz SI, Hood AF, Malkinson FD, Peters MS, Robinson JK, Swerlick R, eds. *Dermatology: progress and perspectives. The proceedings of the 18<sup>th</sup> World congress of Dermatology*. Nueva York: The Parthenon Publishing Group, 1993;393-394

242. Holzberg M, Wade TR, Buchanan ID, Spraker MK. Nail pathology in histiocytosis X. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:522-524
243. Tosti A, Baran R, Dawber RPR. The nail in systemic diseases and drug-induced changes. Neoplastic disorders. Langerhans' cell histiocytosis. En: Baran R, Dawber RPR, eds. *Diseases of the nails and their management*. Oxford: Blackwell scientific publications, 1994;228-229
244. Kowal-Vern A, Eng A. Unusual erythema of the proximal nail fold and onychodermal band. *Cutis* 1993;52:43-44
245. Narahari SR, Srinivas CR, Kelkar SK. LE-like erythema and periungual telangiectasia among coffee plantation workers. *Contact Dermatitis* 1990;22:296-297
246. Karlsberg PL, Lee WM, Casey DL, Cockerell CJ, Cruz Jr PD. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1995;131:1119-1123
247. Fonseca E. VHC, crioglobulinemia y vasculitis. A Coruña: ponencia al I Simposio de Dermatología Complejo Hospitalario Juan Canalejo "Infecciones cutáneas", 10-12 de abril de 1997
248. Osaer F, Aubin F, Bresson-Hadini S, Burton I, Ducloux S, Bettinger D, Mignet JP. Red fingers syndrome in a HIV-negative woman with hepatitis C cirrhosis. *Br J Dermatol* 1998;138:193-194
249. Sansonno D, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, Di Stefano R, Lospalluti M, Dammacco F. Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1995;21:305-312
250. Ruiz Ávila P, Tercedor J, Ródenas JM. Periungual erythema in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1018
251. Fonseca Capdevila E. Neoplasias e infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Piel* 1990;5:103-105
252. Lafeuillade A, Alessi MC, Poizot-Martin I, Dhiver C, Quilichini R, Aubert L, Gastaut JA, Juahan-Vague I. Protein S deficiency and HIV infection. *N Engl J Med* 1991;324:1220
253. Fartakos R, Mintzer DM. Digital gangrene following chemotherapy for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Med* 1992;93:581-582
254. Vayssairat M, Gaitz JP, Bamberger N. Digital gangrene, HIV infection and bleomycin treatment. *J Rheumatol* 1993;20:921
255. Von Guten CF, Roth EL, von Roenn HV. Raynaud phenomenon in three patients with acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi sarcoma treated with bleomycin. *Cancer* 1993;72:2004-2006
256. Pechère M, Zulian GB, Vogel JJ, Jeanprète M, Hirschel B, Saurat JH. Fingertip necrosis during chemotherapy with bleomycin, vincristine and methotrexate for HIV-related Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1996;134:378-379

257. Sibilia J, Rey D, Beck-Wirth G, Fraisse Ph, Chakfe N, Grunebaum L, Wiesel ML, Partisani ML, Lang JM. Acrosyndromes induits par la bléomycine au cours de la maladie de Kaposi associée au VIH 1. 5 observations. *Press Med* 1997;26:1564-1567
258. Hladunewich M, Sawka C, Fam A, Franssen E. Raynaud's phenomenon and digital gangrene as a consequence of treatment for Kaposi's sarcoma. *J Rheumatol* 1997;24:2371-2375
259. Reiser M, Bruns C, Hartmann P, Salzberger B, Diehl V, Fätkenheuer G. Raynaud's phenomenon and acral necrosis after chemotherapy for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:58-60
260. Caumes E, Katlama C, Guernonprez G, Bournerias I, Danis M, Gentilini M. Cutaneous side-effects of bleomycin in AIDS patients with Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1990;336:1593
261. Gill PS, Rarick M, McCutchan JA, Slater L, Parker B, Muchmore E, Bernstein-Singer M, Akil B, Espina BM, Krailo M, Levine A. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized trial. *Am J Med* 1991;90:427-433
262. Chakfe N, Rey D, Sibilia J, Bronner JF, Beaufigeau M, Partisani M, Massard G, Lang JM, Wihlm JM, Kretz JG. Thoracoscopic sympathectomy for ischaemic lesions related to bleomycin therapy for acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:175-177
263. Cohen IS, Mosher MB, O'Keefe EJ, Klaus S, De Conti RC. Cutaneous toxicity of bleomycin therapy. *Arch Dermatol* 1973;107:553-555
264. Smith EA, Harper FE, Leroy C. Raynaud's phenomenon of a single digit following local intradermal bleomycin sulfate injection. *Arthritis Rheum* 1985;28:459-461
265. Epstein E. Persisting Raynaud's phenomenon following intralesional bleomycin treatment of finger warts. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:468-469
266. Bovenmeyer DA. Persisting Raynaud's phenomenon following Intralesional bleomycin treatment of finger warts (reply). *J Am Acad Dermatol* 1985;13:470-471
267. Epstein E. Intralesional bleomycin and Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:785-786
268. Gregg LJ. Intralesional bleomycin and Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:279-280
269. De Pablo P, Aguillar A, Gallego MA. Raynaud's phenomenon and intralesional bleomycin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;72:465
270. Munn SE, Higgins E, Marshall M, Clement M. A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant warts. *Br J Dermatol* 1996;135:969-971
271. Teutsch C, Lipton A, Harvey HA. Raynaud's phenomenon as a side effect of chemotherapy with vinblastine and bleomycin for testicular carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1977;61:925-926
272. Emmerich J. Acrosyndrome au cours du SIDA. La toxicité vasculaire de la bléomycine redécouverte. *Press Med* 1997;26:1580-1581

273. Adoue D, Arlet P. Bleomycin and Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 1984;100:770
274. Graham SM, Daley HM, Ngwira. Finger clubbing and HIV infection in Malawian children. *Lancet* 1997;349:31
275. Smyth A, Roberts N, Parker S, Tong CYW, Hart CA. Finger clubbing as sign of HIV infection in children. *Lancet* 1997;349:575
276. Andiman WA, Eastman R, Martin K, Katz BZ, Rubinstein A, Pitt J, Pahwa S, Miller G. Opportunistic lymphoproliferations associated with Epstein-Barr viral DNA in infants and children with AIDS. *Lancet* 1985;2:1390-1393
277. Rubinstein A, Morecki R, Silverman B, Charytan M, Krieger BZ, Andiman W, Ziprokowski MN, Goldman H. Pulmonary disease in children with acquired immune deficiency syndrome and AIDS-related complex. *J Pediatr* 1986;108:498-503
278. Prose NS. HIV infection in children. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1223-1231
279. Katz BZ. Finger clubbing as sign of HIV infection in children. *Lancet* 1997;349:575
280. Scarborough M, Lishman S, Shaw P, Fakoya A, Miller RF. Lymphocytic interstitial pneumonitis in an HIV-infected adult: response to antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2000;11:119-122
281. Harris PJ. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1988;109:250
282. Bhat S, Heurich AE, Vaquer RA, Dunn EK, Strashun AM, Kamholz SL. Hypertrophic osteoarthropathy associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Chest* 1989;96:1208-1209
283. Lena JL, Del Olmo JA, Nicolás JM, Vellegas E, Muñoz Gómez J. *Pneumocystis carinii* pneumonia causing hypertrophic osteoarthropathy. *Br J Rheumatol* 1991;30:476-479
284. May T, Rabaud C, Amiel C, Lemaire JC, Gerard A, Canton P. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with granulomatous *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Scand J Infect Dis* 1993;25:771-773
285. Gil García L, Martín Santos JM, Blanco Cabero M, Tapias del Pozo JA, Martínez Barrero F. Hypertrophic osteoarthropathy and AIDS. *Ann Rheum Dis* 1993;52:82-83
286. Boonen A, Scherey G, Van Der Linden Sj. Clubbing in human immunodeficiency virus infection. *Br J Rheumatol* 1996;35:292-294
287. Belzunegui JB, González C, Figueiroa M. Clubbing in patients with human immunodeficiency virus infection. *Br J Rheumatol* 1997;36:142-143
288. Carreiro Rodríguez M, Hernández Blanca D, Fernández LM, Montes de Oca I, Castillo E, Sánchez JL. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in acquired immunodeficiency syndrome. Case report and review. *Invest Clin* 1999;40:267-276

289. Zerboni R; Angius AG, Cusini M, Tarantini G, Carminati G. Lamivudine-induced paronychia. *Lancet* 1998;351:1256
290. Bouscarat F, Bouchard C, Bouchour D. Paronychia and pyogenic granuloma of the great toes in patients treated with indinavir. *N Engl J Med* 1998;338:1776-1777
291. Tosti A, Piraccini BM, D'Antuono A, Marzaduri S, Bettoli V. Paronychia associated with antiretroviral therapy. *Br J Dermatol* 1999;140:1165-1168
292. García Silva J, Almagro M, Juega J, Peña C, López Calvo S, Del Pozo J, Fonseca E. Protease inhibitor-related paronychia, ingrown toenails, desquamative cheilitis and cutaneous xerosis. *AIDS* 2000;14:1289-1291
293. Daudén E, Pascual-López M, Martínez garcía C, García Díez A. Paronychia and excess granulation tissue of the toes and finger in a patient treated with indinavir. *Br J Dermatol* 2000;142:1063-1070
294. Kang-Birken SL, Prichard JG. Paronychia of the great toes associated with protease inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:1674-1675
295. Alam M, Scher RK. Indinavir-related recurrent paronychia and ingrown toenails. *Cutis* 1999;64:277-278
296. Sass JO, Jakob-Sölder B, Heitger A, Tzimas G, Scarcletti M. Paronychia with pyogenic granuloma in a child treated with indinavir: the retinoid-mediated side effect theory revisited. *Dermatology* 2000;200:40-42
297. Calista D, Boschini A. Cutaneous side effects induced by indinavir. *Eur J Dermatol* 2000;10:292-296
298. Alió AB, Bell-Smythe A, Castro S, Pérez-Alfonzo R, Cortesía M, Castro J, López C, Oliver M. Granuloma periungueal en los primeros dedos de los pies en pacientes bajo tratamiento antirretroviral. *Derm Venez* 2000;38:69-71
299. Sibel S. Paronychia in patients receiving antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. *J Am Podiatr Med Assoc* 2000;90:98-100
300. Heim M, Schapiro J, Wershavski M, Martinowitz U. Drug-induced and traumatic nail problems in the haemophilias. *Haemophilia* 2000;6:191-194
301. James CW, McNeils KC, Cohen DM, Szabo S, Bincsik AK. Recurrent ingrown toenails secondary to indinavir/ritonavir combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:881-884
302. Bouscarat F, Prevot MH, Matheron S. Alopecia associated with indinavir therapy. *N Engl J Med* 1999;341:618
303. Bourezane Y, Thalamy B, Viel JF, Bardonnnet K, Drobacheff C, Gil H, Vuitton A, Hoen B. Ingrown toenail and indinavir: case-control study demonstrates strong relationship. *AIDS* 1999;13:2181-2182
304. Calista D, Boschini A. Indinavir-induced asteatotic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2000;11:209-210

305. Casariego Z, Pombo T, Pérez H, Patterson P. Queilitis eruptiva: un nuevo efecto adverso en pacientes VIH-reactivos bajo tratamiento antirretroviral combinado (HAART). Presentación de seis casos clínicos. *Medicina Oral* 2001;6:19-30
306. Scully C, Diz Dios P. Orofacial effects of antiretroviral therapies. *Oral Dis* 2001;7:205-210
307. Colebunders R, Bottieau E, De Mey I. Curly hair and lipodystrophy as a result of highly active antiretroviral treatment? *Arch Dermatol* 2000;136:1064-1065
308. D'Arminio Monforte A, Testa L, Gianotto M, Gori A, Franzetti F, Sollima S, Bini T, Moroni M. Indinavir-related alopecia. *AIDS* 1998;12:328
309. Harry TC, Matthews M, Salvary I. Indinavir use: associated reversible hair loss and mood disturbance. *Int J STD AIDS* 2000;11:474-476
310. Anónimo. Reaching a consensus: lipodystrophy case definition. 1st International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, San Diego, 1999 (consensus discussion). *Antiviral Ther* 1999;4(suppl 2):75-77
311. Colson AE, Sax PE, Keller MJ, Turk BK, Pettus PT, Platt R, Choo W. Paronychia in association with indinavir treatment. *Clin Infect Dis* 2001;32:140-143
312. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-1883
313. Lenhard JM, Weiel JE, Paulik MA, Furfine ES. Stimulation of vitamin A<sub>1</sub> acid signaling by the HIV protease inhibitor indinavir. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1063-1068
314. Fonseca Capdevila E. Afectación ungueal en las dermatosis crónicas. En: Fonseca Capdevila E, ed. *Patología ungueal*. Madrid: Jarpay Editores, 1994;55-81
315. Penneys NS, Hicks B. Unusual cutaneous lesions associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:845-852
316. Tong TK, Andrew LR, Albert A, Mickell JJ. Childhood acquired immune deficiency syndrome manifesting as acrodermatitis enteropathica. *J Pediatr* 1986;108:426-428
317. Prose NS, Méndez H, Menikoff H, Miller HJ. Pediatric human immunodeficiency virus infection and its cutaneous manifestations. *Pediatr Dermatol* 1987;4:67-74
318. Nance K, Smith ML, Joshi VV. Cutaneous manifestations of acquired immunodeficiency syndrome in children. *Int J Dermatol* 1991;30:531-539
319. Penneys NS. Pediatric AIDS. En: Penneys NS, ed. *Skin manifestations of AIDS* (2ª ed.). Londres: Martin Dunitz, 1995;152-159
320. Reichel M, Mauro TM, Ziboh VA, Huntley AC, Fletcher MP. Acrodermatitis enteropathica in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1992;128:415-417
321. Blauvelt A, Nahass GT, Pardo RJ, Kerdel FA. Pityriasis rubra pilaris and HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:703-705



322. Bonomo RA, Korman N, Nagashima-Whalen L, Briggs J, Graham R, Salata RA. Pityriasis rubra pilaris: an unusual cutaneous complication of AIDS. *Am J Med Sci* 1997;314:118-121
323. Cohen SJ, Dicken CH. Generalized lichen spinulosus in an HIV-positive man. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:116-118
324. Büchner SA, Itin P, Rufli T, Hungerbühler U. Disseminated lichenoid papular dermatosis with nail changes in acquired immunodeficiency syndrome: clinical, histological and immunohistochemical considerations. *Dermatologica* 1989;179:99-101
325. Harindra V, Sivapalan S, Roy RB. Increased nail and hair growth in a patient with AIDS. *Br J Clin Pract* 1993;47:215-216
326. Almagro M, Del Pozo J, Fonseca E. Protocolos de fototerapia en psoriasis. *Piel* 1999;14:163-169
327. Liu HN, Lee DD, Wong CK. KONCPA: a new method for diagnosing tinea unguium. *Dermatology* 1993;187:166-168
328. Crespo V, Crespo A. Diagnóstico de laboratorio. En: Armijo M, ed. *Dermatosis por hongos*. Madrid: Editorial Médica Internacional, 1989;23-32
329. Crespo Erchiga V. El examen directo. En: Crespo Erchiga V, ed. *Dermatomicosis. Diagnóstico de laboratorio*. Madrid: International Marketing and Communications, 1995;13-26
330. Rothenberg RB, Scarlett M, Del Río C, Reznik D, O'Daniels C. Oral transmission of HIV. *AIDS* 1998;12:2095-2105
331. Robinson EK, Evans BG. Oral sex and HIV transmission. *AIDS* 1999;13:737-738
332. Scher RK. Onychomycosis is more than a cosmetic problem. *Br J Dermatol* 1994;130 (Suppl 43):S15
333. Drake L. Quality of life issues for patients with fungal nail infections. *AIDS Patient Care* 1995 (Suppl 1):S15-S17
334. Guidelines/Outcomes Committee. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:116-121
335. Scher RK. Onychomycosis: therapeutic update. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:S21-S26
336. Jain S, Sehgal VN. Onychomycosis: an epidemio-etilogic perspective. *Int J Dermatol* 2000;39:100-103
337. English MP. Nails and fungi. *Br J Dermatol* 1976;94:697-701
338. Maestre Vera JR, Almagro Sánchez M. Onicomycosis por hongos no dermatófitos. *Piel* 1991;6:479-488

339. Vélez García-Nieto A, Linares Sicilia MJ, Fernández Roldán JC, Casal Román M. Onicomycosis (y II): diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr* 1996;87:659-673
340. Clayton YM. Clinical and mycological diagnostic aspects of onychomycosis and dermatomycoses. *Clin Exp Dermatol* 1992;17(Suppl. 1):37-40
341. Piérard GE, Arrese JE, Pierre S, Bertrand C, Corcuff P, Lévêque JL, Piérard-Franchimont C. Diagnostic microscopique des onychomycoses. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:25-29
342. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Facing up to the diagnostic uncertainty and management of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1999;38(Suppl. 2):1-6
343. Del Palacio-Hernanz A, García-Bravo M. Onicomycosis. En: Torres-Rodríguez JM, del Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negrón-Briz R, Pereiro-Miguens M., eds. *Micología médica*. Barcelona: Masson, 1993;65-73
344. Peña Penabad C, García silva J, Almagro M, Del Pozo J, Fonseca E. Superficial white onychomycosis in a 3-year-old human immunodeficiency virus-infected child. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:51-53
345. Barton JC, Buchness MR. Nongenital dermatologic disease in HIV-infected women. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:938-948
346. Bakos L, Bonamigo RR, Pisani AC, Mariante JC, Mallmann R. Scutular favus-like tinea cruris et pedis in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1086-1087
347. D'Antuono A, Bardazzi F, Andalou F. Unusual manifestations of dermatophytoses. *Int J Dermatol* 2001;40:164-166
348. Ruano del Salado M, Herranz Pinto P, García J, Salinas S, Naz Villalba, Casado Jiménez M. Dermatofitosis atípica en un paciente con SIDA. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:362-368
349. Fonseca E, Almagro M. Onicomycosis blanca superficial: estudio de 6 casos. Comunicación a la II Reunión del grupo Español de Micología Cutánea. Córdoba, noviembre de 1996
350. García Silva J, Almagro M, Peña C, del Pozo J, Fonseca E. Onicomycosis en pacientes con infección por VIH. Comunicación al XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española para la Investigación de las ETS y el SIDA (SEIETSS). Vigo (Pontevedra), 29-31 de octubre de 1998
351. André J, Achten G. Onychomycosis. *Int J Dermatol* 1987;26:481-490
352. Suárez SM, Silvers DN, Scher RK, Pearlstein HH, Auerbach R. Histologic evaluation of nail clippings for diagnosing onychomycosis. *Arch Dermatol* 1991;127:15-17-1519
353. Lawry MA, Hanecke E, Strobeck K, Martín S, Zimmer B, Romano PS. Methods for diagnosing onychomycosis. A comparative study and review of the literature. *Arch Dermatol* 2000;136:1112-1116
354. Daniel III CR. The diagnosis of nail fungal infection (editorial). *Arch Dermatol* 1991;127:1566-1567

355. Daniel III CR, Elewski BE. The diagnosis of nail fungus infection revisited (editorial). *Arch Dermatol* 2000;136:1162-1164
356. Hull PR, Gupta AK, Summerbell RC. Onychomycosis: an evaluation of three sampling methods. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:1015-1017
357. Dompmmartin D, Dompmmartin A, Deluol AM, Coulaud JP. Onychomycosis and AIDS: treatment with ciclopirox olamine. *Int J Dermatol* 1990;29:233
358. Chouela E, Abeldano A, Panetta J, Ducard M, Neglia V, Sookian S, Kina M, Castaño G, Vereytou F, Frider B. Hepatitis C virus antibody (anti-HCV): prevalence in psoriasis. *Int J Dermatol* 1996;35:797-799
359. Sánchez Regaña M, Iglesias Sancho M, Creus Vila L, Umbert P. Prevalencia de enfermedades hepáticas crónicas en pacientes con psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:498-510
360. DuvicM, Ríos A, Brewton GW. remission of AIDS-associated psoriasis with zidovudine. *Lancet* 1987;2:627
361. Duvic M, Crane MM, Conant M, Mahoney SE, Reveille JD, Lehrman SN. Zidovudine improves psoriasis in human immunodeficiency virus-positive males. *Arch Dermatol* 1994;130:447-451
362. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Ledsy R, McCarthy W, Baxter D, Wagner KF, Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR). Cutaneous findings in HIV-1-positive patients: a 42-month prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:746-754
363. Baran R, Kechijian P. Longitudinal melanonychia (melanonychia striata): diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1165-1175
364. Baran R, Dawber RPR. Physical signs. En: Baran R, Dawber RPR, eds. *Diseases of the nails and their management*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994;35-80
365. Baran R, Tosti A. Nails. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Nueva York: McGraw-Hill, 1999;752-768
366. Krull EA. Longitudinal melanonychia. En: Krull EA, Zook EG, Baran R, Haneke E, eds. *Nail surgery. A text and atlas*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;239-274
367. Duhard E, Calvet C, Mariotte N, Tichet J, Vaillant L. Prévalence des mélanonychies longitudinales chez le sujet blanc. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122:586-590
368. Kar HK. Longitudinal melanonychia associated with fluconazole therapy. *Int J Dermatol* 1998;37:719-720
369. Daniel III CR, Osment LS. Nail pigmentation abnormalities. Their importance and proper examination. *Cutis* 1980;25:595-607

370. Piraccini B, Tosti A. Drug-induced nail disorders. Incidence, management and prognosis. *Drug Safety* 1999;21:187-201
371. Bisht DB, Singh SS. Pigmented bands on nails. A new sign in malnutrition. *Lancet* 1962;1:507-508
372. Daniel III CR, Zaias N. Pigmentary abnormalities of the nails with emphasis on systemic diseases. *Dermatol Clin* 1988;6:305-313
373. Laughon SK, Shinn LL, Nunley JR. Melanonychia and mucocutaneous hyperpigmentation due to hydroxyurea in an HIV-infected patient. *Int J Dermatol* 2000;39:928-931
374. Perrin C, Baran R. Longitudinal melanonychia caused by *trichophyton rubrum*. Histochemical and ultrastructural study of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:311-316
375. Baran R, Barth J, Dawber R. Nail disorders. Common presenting signs, differential diagnosis and treatment. Nueva York: Churchill Livingstone, 1991
376. Boudes P, Zittoun J, Sobel A. Folate, vitamin B12, and HIV infection. *Lancet* 1990;335:1401-1402
377. Greene LW, Cole W, Greene JB, Levy B, Louie E, Raphael B, Waitkevicz J, Blum M. Adrenal insufficiency as a complication of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;101:497-499
378. Tosti A, Baran R, Dawber RPR. The nail in systemic diseases and drug-induced changes. Yellow nail syndrome. En: Baran R, Dawber RPR, eds. *Diseases of the nails and their management*. Oxford: Blackwell scientific publications, 1994;185-187
379. Malka N, Reichert S, Trchot P, Barbaud A, Schmutz JL. Yellow nail pigmentation due to methotrexate. *Dermatology* 1998;197:276
380. Greene RA, Scher RK. Nail changes associated with diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1987;15:1015-1021
381. Haneke E. Isolated bullous lichen planus of the nails mimicking yellow nail syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:425-428
382. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N. Nail changes in lichen planus may resemble those of yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 2000;142:848-849
383. Baran R. Lichen planus of the nails mimicking the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 2000;143:1117-1118
384. Unamuno Pérez P, Giménez Cortés M, García dorado J. Distrofia de la uña del primer dedo del pie. *Rev Int Dermatol Cosmet* 1999;2:116-121
385. García Silva J, Almagro Sánchez M. Onicopatías en sida. Ponencia al XXVIII Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Valencia, 31 de mayo al 3 de junio de 2000
386. Mautner GH, Lu I, Ort RJ, Grossman ME. Transverse leukonychia with systemic infection. *Cutis* 2000;65:318-320

387. García Silva J, Almagro M, Juega J, Peña Penabad C, López Calvo S, Del Pozo J, Fonseca E. Fármacos antirretrovíricos y efecto similar al de los retinoides orales. Comunicación al II Congreso Gallego del SIDA. A Coruña, 19-20 de octubre de 2001
388. Padberg J, Schürmann D, Grobusch M, Bergmann F. Drug interaction of isotretinoin and protease inhibitors: support for the cellular retinoic acid-binding protein-1 theory of lypodystrophy?. *AIDS* 1999;13:284-285
389. Bunker CB, Maurice PDL, Dowd PM. Isotretinoin and curly hair. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:143-145
390. Murri R, Ammassari A, De Luca A, Cingolani A, Marconi P, Wu AW, Antinori A. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials* 2001;2:323-329
391. Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Danner SA, van Der Ende ME, Schneider MM, Scherey G, Meenhorst PL, Sprenger HG, Kauffmann RH, Jambroes M, Chesney MA, de Wolf F, Lange JM. (ATHENA Project). Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med* 2001;161:1962-1968

UNIVERSIDADE DA CORUÑA  
Servicio de Bibliotecas



1700744471